

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI  
“FEDERICO II”**

**FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA**

**Dottorato di Ricerca in  
“Riproduzione, Sviluppo e Accrescimento dell’uomo”**

**XXI Ciclo**

**Coordinatore: Prof. Claudio Pignata**

**Tesi di Dottorato**

*“Nuove applicazioni dell’ecografia  
in Ostetricia e Ginecologia”*

**Tutor**

**Prof.ssa Mariavittoria Locci**

**Candidato**

**Dott.ssa Maria Laura Pisaturo**

Anno Accademico 2007/2008

# INDICE

Abstract	pag.	3
----------	------	---

## Introduzione

- L'ecografia nel management del feto con ritardo di crescita intrauterino (IUGR) pag. 4
- Ecografia transvaginale e parto pretermine pag. 17
- Ecografia transvaginale in ginecologia pag. 23

## I Linea di ricerca: Correlazioni flussimetriche pre natali ed outcome neurologico post-natale nei feti IUGR

Scopo della ricerca	pag.	32
---------------------	------	----

Risultati I linea di ricerca	pag.	43
------------------------------	------	----

## II Linea di ricerca: Ecografia transvaginale e parto pretermine: gravide "high risk" e tocolisi

Scopo della ricerca	pag.	52
---------------------	------	----

Risultati II linea di ricerca	pag.	53
-------------------------------	------	----

## III Linea di ricerca: Ecografia transvaginale nella diagnostica ginecologica

Scopo della ricerca	pag.	59
---------------------	------	----

Risultati III linea di ricerca	pag.	60
--------------------------------	------	----

Discussione	pag.	66
-------------	------	----

Bibliografia	pag.	69
--------------	------	----

## **Abstract**

### **New applications of ultrasound in obstetrics and gynaecology**

In the last 30 years, the application of the ultrasound to the obstetric and gynaecologic practice has revolutionized the approach to physiopathology in this field.

The application of Doppler to ultrasound in obstetrics has allowed to early detecting the signs of fetal endangerment in the uterus, affecting the management of pregnancies showing risk of hypoxia.

Also the transvaginal sonographic test is gaining round in obstetrics. Recent tests have assessed the possible role of the sonographic evaluation of the cervical length of the uterus in predicting pre term births.

In gynaecology, transvaginal sonography, a fundamental instrument in the approach to the internal genital area, is nowadays mainly applied in oncological diagnostics.

It has shown to be an invaluable asset in the study of adnexal pathology, in both the screening and the characterization of the neoplastic disease.

For what concerns the endometrium tumour screening, especially in post-menopausal, it represents the “gold standard” among the instrumental methodics; its use in the pre/post staging surgical phase is, on the contrary, still controversial.

Attempts have been made to introduce sonographic contrast media to enhance the sensibility and specificity of sonographic technique in oncological gynaecology, but their real contribution is still debated and, for what concerns the cervical carcinoma, still exclusively experimental.

This work reports the results of three different lines of research:

1) On the employment of ecography in the management of fetuses with intra-uterine growth restriction (IUGR), especially on pre-natal flow correlations and post-natal neurological outcome in IUGR fetuses.

The results of this first line of research highlight how the Doppler flow detection of the loss of “brain sparing effect” in the uterus in one tract of the median cerebral artery M2, before birth be predictive of an unfavourable neurological outcome of the fetuses at 2 years age.

2) On transvaginal sonography and pre-term birth in high-risk pregnancies and on the tocolysis in such patients. This second line of research reveals how transvaginal sonography be a fundamental technique in the individuation of patients at risk of pre-term birth, and underlines the importance of this technique in the follow up with patients undergoing tocolytic treatment with a receptor antagonist of oxytocin, such as Atosiban, a very effective and useful chemical, especially in patients with a short cervix.

3) On use of transvaginal sonography in oncological gynecology, with and without the help of sonographic contrast medium especially concerning neoplastic cervical pathology. The survey highlights that the study of the lesion with a contrast medium seems more useful than the traditional techniques for the evaluation of the extension of the pathology and of the infiltration of surrounding tissues, rather than in the characterization of the lesion itself. These results require further clarification.

**Key words: Intra-uterine growth restriction, preterm delivery, sonography with contrast medium**

## **Introduzione**

### **L'ecografia nel management del feto con ritardo di crescita intrauterino (IUGR)**

Con il termine ritardo di crescita intrauterino ci si riferisce ad un feto che non ha raggiunto uno specifico valore antropometrico per l'epoca gestazionale considerata, comunemente definito inferiore al 10° percentile; il ritardo di crescita intrauterino complica circa il 15% delle gravidanze.

La terminologia associata al ritardo di crescita intrauterino genera in parte confusione. Per definizione, il 10% dei bambini nati in una determinata popolazione avrà un peso inferiore al 10° percentile. In un definito soggetto, un ritardo di crescita potrebbe manifestarsi anche a pesi superiori a quelli determinati per il 10° percentile e la distinzione fra normale e patologico non è sempre clinicamente possibile, in particolare prima della nascita. Questa distinzione, che diventa ancora più difficile in popolazioni geograficamente eterogenee, deve tener conto che il peso alla nascita è correlato al peso materno e paterno, alla parità e al genere del feto. Inoltre, SGA (small for gestational age) e IUGR (intrauterine growth restriction) possono essere utilizzati come termini intercambiabili generando ulteriore confusione.

E' stato stimato che fra i nati tra 38-42 settimane di età gestazionale con un peso <2500 grammi le morbosità e mortalità perinatali siano 5-30 volte superiore di quelle dei bambini nati con un peso fra il 10° e il 90° percentile. I feti con ritardo di crescita intrauterino costituiscono un gruppo eterogeneo, nel quale vengono inclusi i feti che non hanno raggiunto il loro potenziale di crescita definiti feti con riduzione dell'accrescimento fetale (fetal growth restriction - FGR), e i feti che invece sono costituzionalmente

piccoli. E' molto importante distinguere fra queste due diverse condizioni dal momento che, probabilmente, i rischi superiori registrati complessivamente fra i feti con ritardo di crescita intrauterino (natimortalità, ipossia alla nascita, complicazioni neonatali, deficit neurologici, possibili diabete non-insulino dipendente e ipertensione in età adulta) sono ascrivibili principalmente alla sottopopolazione di feti veri FGR. Il 50-70% dei feti con un peso stimato inferiore al decimo percentile sono invece feti costituzionalmente piccoli.

Gli FGR simmetrici vengono comunemente associati a patologie a precoce insorgenza in gravidanza, mentre gli FGR asimmetrici sono associati a patologie ad esordio più tardivo, come l'insufficienza placentare; questa ulteriore distinzione non sembra modificare molto la prognosi del ritardo di crescita. La valutazione dell'accrescimento fetale non è statica, richiede almeno due misurazioni nel corso della gravidanza, partendo dall'assunto che la datazione della gravidanza venga effettuata in maniera corretta; ciò che comunque è importante stabilire è se la crescita abbia deviato dalla sua normale progressione. Una valutazione singola della grandezza del feto ci può dire solo che un feto è piccolo, ma ciò non significa che abbia agito una noxa patogena a modificare la velocità di crescita.

Il termine ritardo di crescita intrauterino dovrebbe quindi essere riservato a quei feti nei quali è dimostrata l'evidenza di una anomala riduzione della crescita rispetto al proprio potenziale di sviluppo; questi feti non debbono necessariamente essere "piccoli per l'epoca gestazionale"; un feto infatti, che in un lasso di tempo relativamente breve sia passato dal 90° al 30° centile è quasi certamente più a rischio ipossico di un feto che abbia mantenuto costantemente una crescita al 10 centile. Questi due esempi rappresentano, due differenti tipi di ritardo di accrescimento intrauterino, definiti "late flattening", caratterizzato da una rapida riduzione della

crescita nell' ultima parte della gravidanza e "low profile" secondario ad un costante e consistente ritmo di crescita sub-ottimale, difficile da distinguere dai limiti inferiori di una crescita normale. Tra gli obiettivi principali della sorveglianza prenatale vi è dunque individuare quei feti che possono giovare di una condotta appropriata evitando di "sovramonitorare" feti costituzionalmente piccoli.

Benché esistano dei fattori materni di rischio ben identificati nel determinare difetti di crescita intrauterina, quali l'ipertensione, il diabete, un precedente ritardo di crescita, il fumo, nel 50% dei casi di patologia della crescita fetale queste cause non sono rinvenibili. L'ecografia, al momento, è l'unica metodica che abbia dimostrato con una sensibilità che varia dal 62 all'83% una reale efficacia nel riconoscere il ritardo di crescita intrauterino rispetto, ad esempio, alla misurazione sinfisi-fondo uterino, metodica tradizionale, ormai superata.

L'individuazione precoce del rallentamento della crescita fetale è di fondamentale importanza; infatti l'IUGR è responsabile di un incremento da sei a dieci volte della mortalità perinatale; inoltre, i feti affetti da IUGR mostrano, un aumento della morbidità legata sia alla prematurità sia alla maggior incidenza, nel periodo perinatale, di danni cerebrali gravi quali l'emorragia intraventricolare, la leucomalacia, l'encefalopatia ipossico-ischemica e vari gradi di disabilità o ritardo nel raggiungimento delle varie tappe dello sviluppo psicomotorio. L'esame ecografico con l'integrazione Doppler flussimetrica è di notevole ausilio nella diagnosi e nel follow-up dei feti con IUGR nonché nella valutazione di un eventuale danno cerebrale.

L'efficacia clinica del monitoraggio Doppler flussimetrico dell'arteria ombelicale nei feti con IUGR è validata da numerosi studi randomizzati e, nella pratica clinica, ha consentito una riduzione del 29% della mortalità

perinatale; per la sorveglianza dei feti a rischio ipossico si ci giova dei risultati delle rilevazioni Doppler velocimetriche ottenute dall'arteria ombelicale fetale.

Fisiologicamente le velocità di flusso telediastolico aumentano nel corso della gravidanza e di conseguenza l'indice di pulsatilità ( $PI = S-D/m$ ) diminuisce; nei casi patologici le velocità di flusso telediastolico diminuiscono; in una popolazione di feti a rischio ipossico è stato osservato come l'età gestazionale al parto sia significativamente più bassa (31 settimane) ed il rischio di mortalità più alto (41%) nei casi in cui le velocità telediastoliche siano assenti (AED, Absent End Diastole) rispetto ai casi in cui le velocità telediastoliche siano ridotte ma presenti (PED, Present End Diastole), (età gestazionale al parto 36 settimane e mortalità perinatale 4%); in presenza di velocità telediastoliche retrograde (RED, Reverse End Diastole) l'età gestazionale al parto è ancora più bassa (29 settimane) ed il rischio di mortalità più alto (75%).

Alla base dei diversi patterns flussimetrici vi è un'alterazione a livello dell'albero vascolare villare, occlusione per trombizzazione di un certo numero di vasi in una placenta normosviluppata o mancato aumento del letto vascolare complessivo dovuto ad una riduzione dell'area di sezione dei vasi per ispessimento della loro parete.

Le valutazioni flussimetriche hanno contribuito alla comprensione degli eventi metabolici e vascolari che sottendono il danno vascolare placentare.

Il danno vascolare placentare è responsabile del rallentamento della velocità di crescita fino a determinare alterazioni degli scambi materno-fetali. Il feto con restrizione della crescita inizialmente mette in atto meccanismi di compenso che coinvolgono i vasi arteriosi fetali, in particolare il circolo cerebrale, con una vasodilatazione (brain sparing effect: BSE); con il persistere di tale fenomeno si osservano modifiche del

post-carico cardiaco, aumento delle resistenze a livello splancnico, quindi aumento dell'afterload ed aumento delle resistenze polmonari; si ha prevalenza della gittata cardiaca sinistra fino ad una possibile riduzione dell'attività cardiaca stessa. Un'alterazione della dinamica ventricolare si associa ad alterazione dei flussi venosi, in particolare, inversione di flusso nel dotto venoso e, nel 70% dei casi, comparsa di pulsazioni in vena ombelicale. Tale situazione determina un aumento della mortalità perinatale del 40% e della morbidità in termini di danno neurologico .

E' stato dimostrato che vi è una sequenza temporale nella comparsa delle modifiche adattative fetali in caso di ipossia.

Sono stati individuati due pattern di variazioni flussimetriche secondo una sequenza progressiva nei feti IUGR, in caso di ipossia cronica: i cambiamenti precoci (early) che riflettono un aumento delle resistenze vascolari placentari in presenza di ipossia, e si traducono in un aumento delle resistenze in arteria ombelicale con redistribuzione del circolo in arteria cerebrale media; i cambiamenti tardivi (late), che includono le alterazioni dei flussi venosi ed intracardiaci . Questi ultimi risultano essere predittivi di mortalità perinatale e sono correlati all'acidosi ed allo scompenso cardiaco.

Alla luce di tali considerazioni, il timing del parto in tali feti rimane difficilmente codificabile; da un lato bisognerebbe evitare di essere causa di prematurità iatrogena, facendo nascere feti con modifiche del tutto adattative (early), dall'altro è imperativo prevenire i cambiamenti tardivi (late) che si correlano ad una compromissione intrauterina già grave.

Lo studio dell'emodinamica del distretto fetale e dei meccanismi adattativi messi in atto dal feto (brain sparing effect) affetto da IUGR ci permettono oggi di evitare in parte, con terapie per la prevenzione della



prematurità/immaturità, le sequele neurologiche adottando una condotta di attesa.

Il “brain sparing effect” (BSE) è stato per la prima volta descritto nel feto umano da Wladimiroff a carico delle carotidi interne con marcata riduzione dell’impedenza vascolare e riduzione dell’indice di pulsatilità del vaso in risposta all’ipossia cronica. Successivamente, il BSE è stato valutato su un ramo terminale di tale vaso, l’arteria cerebrale media (ACM), sia per il maggior angolo di insonazione che tale vaso offre al Doppler beam, sia perché è il vaso che supporta i territori cerebrali più attivi durante la vita intrauterina.

L’arteria cerebrale media nasce al chiasma ottico -tratto M1- ed irrori i nuclei della base, successivamente decorre nel solco laterale da cui dipartono i rami per la corteccia temporale, parietale, parte della corteccia olfattiva, irrorando -tratto M2- i territori superficiali corticali ed in particolar modo l’area sensitivo-motoria della corteccia cerebrale.

Studi su pecora hanno dimostrato che l’arteria cerebrale media si rilascia in caso di ipossia del 61% contro il 45% delle comunicanti posteriori, il 44% del tronco basilare e il 18% della carotide comune ipotizzando che vi è una risposta regionale di compenso cerebrale che predilige i territori irrorati dall’arteria cerebrale media .

E’ stato dimostrato che vi è una regionalizzazione del circolo cerebrale nell’ambito dei due territori principali superficiale e profondo dell’arteria cerebrale media.

Durante l’arco della gravidanza gli indici di pulsatilità del tratto M1 sono risultati essere inferiori a quelli del tratto M2 con differenze statisticamente significative fra 26 sett. e 36 sett.

In feti affetti da ritardo di crescita intrauterino sottoposti a cordocentesi prima del parto, è stato descritto un differente comportamento

emodinamico tra M1 ed M2 sia in quelli con buon outcome perinatale che in coloro i quali hanno sviluppato un danno cerebrale post-natale.

I feti che hanno sviluppato emorragie intraventricolari prima della nascita risultavano essere tachicardici, mostravano variazioni degli indici di pulsatilità (PI) sia con aumento del PI che con riduzione del PI sia nel tratto M1 che nel tratto M2.

Nel tempo queste variazioni delle pressioni arteriose sistemiche, non venendo più compensate dalla reattività delle pareti vascolari che sono state danneggiate dall'ipossia cronica e quindi incapaci di compensare ad episodi ipertensivi, sono responsabili delle estreme fluttuazioni degli indici di pulsatilità nei due tratti dell'arteria cerebrale media nei feti acidemici.

A partire dalla trentaseiesima settimana vi è una regione nel cervello fetale chiamata matrice germinale subependimale che è caratterizzata da una fitta rete capillare; quest'area è predisposta alle emorragie nel sistema ventricolare.

I feti affetti da leucomalacia hanno mostrato bradicardia perinatale associata ad elevati indici di pulsatilità in M1 ed assenza di flusso in M2. La bradicardia fetale dipende da un aumento dell'attività beta adrenergica e vagale con riduzione dell'ossigenazione cerebrale compensata dalla vasodilatazione.

In caso di edema cerebrale o a causa di paralisi delle pareti vascolari questo meccanismo di compenso viene meno. Nel cervello fetale vige, quindi, un'autoregolazione che lo protegge dalle variazioni pressorie così da prevenire l'edema in caso di aumento pressorio e l'ipossia nei casi di bassa pressione.

Recenti studi hanno dimostrato che il danno cerebrale non è tanto legato ad anomalie del peripartum quanto piuttosto ad un danno cerebrale intrauterino prenatale.

Sin da quando è stata utilizzata la velocimetria Doppler dell'arteria cerebrale media insieme all'utilizzo dell'ecografia in tempo reale è stato possibile studiare meglio il feto prima di allora inaccessibile. La ricerca di indicatori prognostici di danno cerebrale post-natale, il monitoraggio dello sviluppo fetale sembrano fornire informazioni nella conoscenza e prevenzione dei deficit neurologici feto-neonatali.

La letteratura internazionale, per la valutazione di tali deficit, propone l'“esame neurologico” del feto con l'individuazione di diversi patterns motori suggestivi di integrità o meno del normale sviluppo neurologico intrauterino; tali tests restano però in attesa di validazione.

In epoca post natale invece, trovano uso routinario per la valutazione dello sviluppo psicomotorio fino a tre anni di vita, le Griffith Mental Development Scales (Griffith), tra i tests sono quelle di più comune utilizzo. I feti affetti da IUGR sono a maggior rischio di danno neurologico causato soprattutto dall'ipossia cronica durante la gravidanza e durante il periodo del peripartum. L'emorragia intraventricolare e la leucomalacia osservate nei pretermine e l'encefalopatia ipossico-ischemica dei neonati a termine, sono i quadri cerebrali più frequenti.

Lo sviluppo del sistema nervoso centrale è estremamente complesso e coinvolge sia la vita intrauterina che la vita post natale.

Durante questo periodo molte noxae patogene possono interferire in maniera più o meno drammatica con lo sviluppo cerebrale. Il danno che deriva da una condizione sistemica di ipossia/acidosi o da una condizione ischemica locale è sicuramente una delle principali cause di morbidità e mortalità perinatale.

Le ricerche condotte negli ultimi venti anni hanno contribuito alla comprensione degli eventi drammatici, vascolari e metabolici responsabili dell'insulto cerebrale, tuttavia non ci sono evidenze che suggeriscono che

l'ipossia da sola possa causare un danno acuto ed irreversibile nel cervello in via di sviluppo; è necessaria infatti una continuità tra danno ipossico sistemico e danno ischemico cerebrale affinché si instauri un danno irreversibile.

La condizione predisponente il danno cerebrale è l'edema cerebrale secondario al fallimento delle pompe elettrolitiche che controllano il trasporto di membrana con conseguente accumulo di acqua ed elettroliti, in particolare potassio extracellulare (effetto citotossico); in seguito si ha un danno a carico della barriera ematoencefalica, con libero passaggio di macromolecole e di altre sostanze dal sangue al parenchima cerebrale (edema vasogenico); si ha una peculiare autoregolazione della circolazione cerebrale, con territori cerebrali più irrorati di altri durante la vita intrauterina (indici flussimetrici differenti); si osserva una fisiologica ipoperfusione subcorticale che è una sorta di riserva funzionale del cervello fetale in risposta all'ipossia.

L'edema cerebrale aggrava questa fisiologica ipoperfusione fino ad arrestare il flusso verso le aree periventricolari causando il danno cerebrale. Le regioni più vulnerabili alla necrosi neuronale di origine ipossico-ischemica sono: l'ippocampo (lobo temporale), il diencefalo (talamo ed ipotalamo), i nuclei della base, il tronco cerebrale ed in fine il cervelletto.

Più immaturo è il cervello più gravi sono le conseguenze, infatti la necrosi può portare alla sparizione di estese zone di parenchima cerebrale.

Durante il quarto stadio di sviluppo del cervello fetale che interessa la seconda metà della vita intrauterina cioè dopo le 28 settimane, epoca di comparsa delle scissure secondarie, Wigglesworth descrive un particolare sottogruppo di leucomalacia subcorticale caratteristico dei feti pretermine riportando una precisa relazione spaziale tra leucomalacia e zona di confine

tra i territori dell'arteria cerebrale media ed i territori delle altre arterie cerebrali.

Alterazioni vascolari sono anche alla base di alcune lesioni distruttive cerebrali evidenziabili ecograficamente con la presenza di cavità transoniche, cistiche endoparenchimali, singole o multiple patognomoniche della poroencefalia; gli eventi emorragici che predispongono a tale quadro determinano una anomala migrazione di cellule neuronali che si associa a grave ritardo psicomotorio e/o a paralisi cerebrale.

Altro quadro cerebrale riscontrabile in questo gruppo di feti a rischio è l'idrocefalia, secondaria ad abnorme incremento di liquido cefalorachidiano nel sistema dei ventricoli cerebrali e/o negli spazi subaracnoidei con aumento del volume degli stessi; tale quadro è nella stragrande maggioranza dei casi su base ostruttiva. Dati sperimentali hanno dimostrato come la stessa ipossia, attraverso processi di riorganizzazione mesenchimale a livello encefalico possa determinare stenosi dei forami di Monro, dell'acquedotto di Silvio e ad obliterazione delle cisterne basali.

I feti IUGR sono anche a rischio di emorragia intraventricolare, anche perché spesso essi sono feti pretermine. Baschat et al riportano su 113 feti IUGR, di cui 67 con alterazioni flussimetriche ombelicali e cerebrali 15 casi tra questi ultimi di emorragia intraventricolare (13,3%).

In tale studio si sottolinea come abbia un ruolo non trascurabile, in quanto confondente, la nascita pretermine di tali feti; per tale motivo l'utilizzo del monitoraggio ecografico flussimetrico cerebrale (con l'identificazione di un pattern flussimetrico caratteristico) secondo questi autori non sembra essere in grado di predire quadri post-natali di emorragia intraventricolare che sembrano essere invece maggiormente secondari alla prematurità, ai trattamenti terapeutici effettuati in epoca prenatale (cortocosteroidi), alle modalità del parto e all'assistenza di questi feti nell'immediato post-natale.

La gravidanza complicata da restrizione della crescita fetale rappresenta una delle più importanti problematiche della medicina perinatale in termini di consensus sul management e sulle modalità di espletamento del parto in tali feti. Nonostante i grossi passi in avanti nel monitoraggio dei feti con iposviluppo risulta pressoché invariato il rischio di mortalità e morbidità perinatale di tali feti.

Sulle modalità di espletamento del parto nelle epoche “precoci” non esiste un reale consensus in letteratura. Non sono ancora presenti studi randomizzati controllati (RCT) che confrontino gli esiti di taglio cesareo elettivo rispetto ad un parto vaginale nei feti con ritardo di crescita intrauterino. Uno studio osservazionale ha riportato che il travaglio per i feti con ritardo di crescita intrauterino è risultato associato ad un rischio superiore di morte neonatale (rischio relativo - RR 1.79, intervallo di confidenza - IC al 95%: 1.54-1.86 ; altro studio osservazionale ha riportato in pazienti con gravidanza complicata da ritardo di crescita sottoposte a taglio cesareo elettivo una riduzione del ricorso alla rianimazione neonatale (OR 0.2, IC al 95%: 0.08-0.66); d’altro canto sono presenti in letteratura due studi osservazionali in cui il ricorso in tal caso al taglio cesareo elettivo non si è mostrato associato ad una differenza nei tassi di paralisi cerebrale.

Non essendo disponibili prove di efficacia che il taglio cesareo elettivo migliori l’esito nei feti con ritardo di crescita intrauterino, le linee guida elaborate dal National collaborating centre for women’s and children’s health - NCC-WCH - inglese raccomandano di non proporre routinariamente il taglio cesareo elettivo in caso di ritardo di crescita.

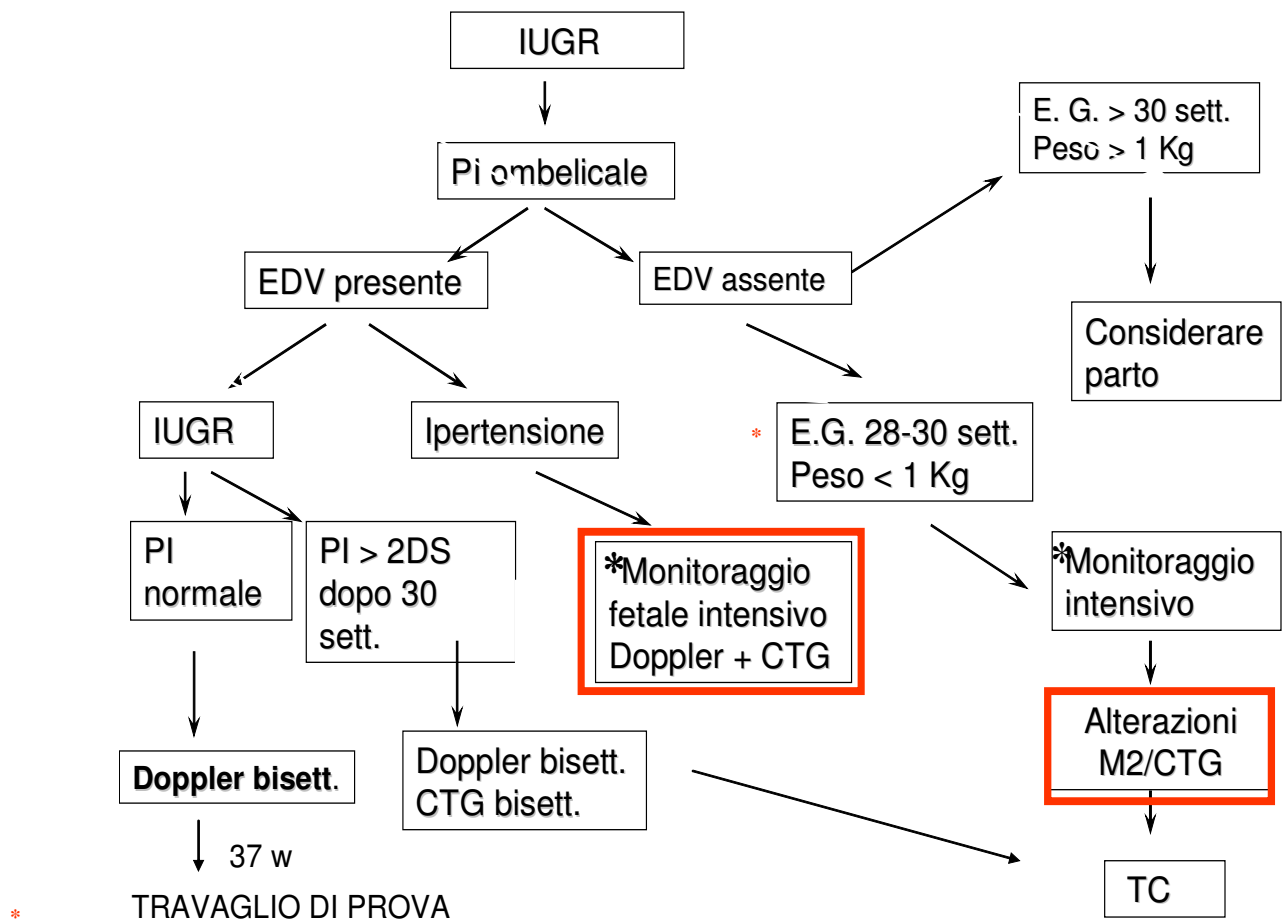
Per quel che concerne la predizione dell’insufficienza utero-placentare alla base della restrizione della crescita fetale, la flussimetria Doppler delle arterie uterine nel secondo trimestre di gravidanza ha un ruolo controverso

pertanto in tale trattazione viene tralasciata e comunque non è d'ausilio nel timing del parto di tali feti. Nella nostra esperienza la valutazione flussimetrica del distretto ombelicale e cerebrale nei feti con restrizione della crescita è di ausilio non solo nel timing ma anche nella modalità di espletamento del parto.

Un dilemma clinico è rappresentato dal sottogruppo di feti con restrizione della crescita e Doppler dell'arteria ombelicale  $>2DS$  ma con fase diastolica presente, in tali casi non esiste un consensus in letteratura sull'intervallo di tempo tra un controllo ed il successivo, quindi sulla tipologia del controllo intensivo e sulla modalità di espletamento del parto. Nella nostra esperienza sul travaglio di prova, in 80 feti con IUGR  $> 37$  settimane di amenorrea, flussimetria Doppler dell'arteria ombelicale  $> 2DS$  con diastole presente, questo è esitato in taglio cesareo di emergenza per anomalie cardiotocografiche in 14 casi (18%).

L'outcome neonatale (definito sulla base del punteggio di Apgar, sulla necessità di assistenza respiratoria alla nascita e/o ricovero in terapia intensiva, oltre che dalla normalità o meno della valutazione neurologica ed ecografica cerebrale) è stato confrontato tra popolazione di feti nati da taglio cesareo di emergenza e nati da parto spontaneo. L'unica differenza statisticamente significativa in termini di outcome neonatale è stata riscontrata nella popolazione di feti in cui a livello cerebrale prima dell'induzione del travaglio allo studio flussimetrico cerebrale nei tratti M1 e M2 gli indici flussimetrici apparivano non concordare, in particolar modo i feti sottoposti a travaglio di prova con vasodilatazione cerebrale (BSE) in entrambe i tratti dell'arteria cerebrale media (M1 e M2) presentavano un outcome neonatale "favorevole" rispetto ai feti in cui a livello cerebrale si era avuta perdita della vasodilatazione nel tratto M2. Da tali risultati derivano le seguenti considerazioni: il taglio cesareo elettivo

dovrebbe essere preso in considerazione nei casi di IUGR > 37 settimane con flussimetria a.ombelicale > 2 DS ma con perdita del compenso in a.cerebrale media in particolare nel tratto M2. Negli altri casi, compatibilmente con condizioni ostetriche locali (Bishop) il travaglio di prova dovrebbe essere preso in considerazione.





## **Ecografia trans-vaginale e parto pretermine**

Il parto pretermine complica dal 6 al 15% di tutte le gravidanze, rappresentando una delle più importanti cause di morbidità e mortalità perinatali nei paesi sviluppati. L'identificazione precoce delle pazienti a rischio di parto pretermine rappresenta uno degli obiettivi più importanti della medicina perinatale. I predittori primari di parto prematuro sono rappresentati da fattori socio-economici, individuali, lavorativi ed anamnestici. Nel corso degli ultimi anni sono emersi come potenzialmente utili nella definizione del rischio di parto pretermine i cosiddetti predittori secondari, quali la fibronectina fetale, rilevata nelle secrezioni cervico-vaginali, e la valutazione ultrasonografica della lunghezza della cervice uterina. Tuttavia, l'utilizzo di questi predittori secondari come tests di screening nella popolazione a basso rischio non risulta proponibile data la loro scarsa sensibilità e specificità.

Il miglioramento delle condizioni sociali, lo sviluppo di campagne informative, la diversificazione dell'approccio terapeutico rappresentano passi importanti nella prevenzione del parto pretermine. Inoltre, lo sviluppo e la ricerca di test clinico-strumentali basati sulle prove di efficacia (E.B.M.) consentono di evitare trattamenti non necessari nella gestione delle pazienti a rischio.

L'etiopatogenesi del parto pretermine è multifattoriale, e diversi fattori convergono in diversa misura nel determinismo di tale complicanza. Nonostante gli studi in letteratura sottolineino l'importanza dei fattori di rischio come condizioni predisponenti, circa il 50% dei parti prematuri si verifica in assenza di tali condizioni. Per questo motivo ci si concentra sull'identificazione di uno "scoring system" nel quale rientrino i differenti fattori di rischio, non solo quelli notoriamente riconosciuti ma diversi altri,

caratteristici dei nostri tempi quali ad esempio la presenza di "eventi stressanti". Tali valutazioni però non sono quantificabili e non ci consentono di stabilire in quale misura incidano nel determinismo di un travaglio pretermine, tenendo anche conto che sono funzione dello stato emozionale della gravida e della sua capacità di adattarsi al cambiamento. Molti sono gli studi che hanno evidenziato come le donne che vivono l'esperienza di un parto pretermine spesso non hanno condizioni familiari e sociali che possano supportarle oltre ad essere donne con una attività lavorativa intensa (più di 42 ore a settimana). L'utilizzo della valutazione dei fattori di rischio associato a tecniche strumentali, come la cervicometria ecografica, sembra efficace per predire il parto pretermine. La cervicometria, cioè la misurazione della lunghezza della cervice uterina viene eseguita per via transvaginale a 22-24 settimane. I cut-off della lunghezza cervicale, rilevati attraverso l'esame ecografico transvaginale, proposti in letteratura sono numerosi, in generale viene considerato un cut-off di almeno 15 mm nelle gravidanze singole, e almeno 22 mm nelle gravidanze gemellari.

La cervicometria ecografica sembra assumere un ruolo di cruciale importanza nell'inquadramento diagnostico-terapeutico delle pazienti a rischio di travaglio e parto pretermine, tale da sostituirsi spesso alla sola valutazione clinica nel "decision making" al fine di eseguire o meno tocolisi, ricoverare o meno la paziente con una riduzione dei costi sanitari e, al contempo, consentendo di individuare le pazienti che realmente si gioverebbero di terapia tocolitica e profilassi corticosteroidea riducendo i giorni di degenza dei neonati in terapia intensiva. Altro fattore di cui tener conto e che quindi può essere valutato è la presenza del "funnelling", cioè la rilevazione ecografica della dilatazione dell'orifizio uterino interno. La presenza di tale dato rappresenta un fattore di rischio aggiuntivo,

indipendente dalle settimane ed il grado funnelling (cioè la percentuale della lunghezza cervicale sostituita dall'imbuto) è proporzionale al rischio di parto pretermine.

Nelle pazienti in cui la misurazione della cervice è al di sotto del cut-off per l'epoca gestazionale, esiste un rischio del 55% di avere un parto pretermine. L'identificazione delle pazienti "high risk" consente di attuare il più precocemente possibile una eventuale terapia chirurgica (cerchiaggio cervicale), ancora di discussa utilità, o più semplicemente terapia tocolitica e profilassi corticosteroidea. Secondo la più recente letteratura, tra le pazienti "high risk" rientrano le gravide che hanno ottenuto la gravidanza sottoponendosi a tecniche di riproduzione assistita (ART). Molto è legato al fatto che più del 30% delle gravidanze da ART sono gemellari o comunque multiple quindi a maggior rischio ma vi sono evidenze in letteratura che anche le gravidanze singole ottenute da ART rispetto alle spontanee sono a più alto rischio. In tali pazienti quindi la letteratura non concorda sul tipo di tocolitico da utilizzare, e sul management, se esso debba essere differente o meno rispetto alle gravidanze spontanee.

La prevenzione ed il trattamento del parto pretermine è basato sull'impiego di diversi agenti tocolitici. La terapia tocolitica ha come scopo primario quello di posticipare il parto di almeno di 48 ore, al fine di somministrare glucocorticoidi per indurre la maturità polmonare fetale e ridurre l'incidenza di sindrome da distress respiratorio fetale e di emorragia intraventricolare .

Lo scopo secondario è di ridurre la mortalità e la morbidità perinatale legate alla severa prematurità .

In epoca gestazionale precoce tra 22 e 28 settimane di gestazione posticipare il parto di un giorno determina un aumento della sopravvivenza neonatale del 3%. Diversi sono gli agenti tocolitici presenti in commercio,

il solfato di magnesio, i calcio antagonisti, i betamimetici e gli antagonisti recettoriali dell'ossitocina ( Atosiban).

Le prime tre categorie di farmaci presentano effetti collaterali materni (tachicardia, nausea, vomito, tremori, rialzo pressorio, tossicità cardiaca fino all'edema polmonare), fetali (tachicardia, bradicardia, morte improvvisa fetale) e neonatali. Recenti evidenze scientifiche hanno mostrato che l'Atosiban garantisce un'efficacia tocolitica comparabile ai beta mimetici, ma con una maggiore tollerabilità grazie alla sua selettività di azione rappresentata dall'antagonismo sui recettori dell'ossitocina. Tale tocolitico si è mostrato efficace anche nelle gravidanze bigemine.

Tale dato rivestirebbe quindi un ruolo fondamentale proprio in queste ultime, in cui l'uso dei beta agonisti è relativamente controindicato. Infatti, i beta mimetici incrementano i livelli di renina ed aldosterone in una gravidanza, come quella bigemina, già associata ad un maggiore volume plasmatico materno e ad iperaldosteronismo secondario, ciò può aumentare ulteriormente il rischio di edema polmonare.

L'effetto tocolitico degli altri farmaci sopraindicati è legato a diversi meccanismi d'azione. Tutti però presentano effetti collaterali di non scarsa entità. Per quel che concerne ad esempio i Calcio-antagonisti, gli effetti collaterali sono numerosi (cefalea, ipotensione e cefalea materni, bradicardia fetale) ma i più temuti sono rappresentati dall'edema polmonare materno e dalla morte improvvisa fetale.

I beta-agonisti selettivi (ritodrina cloridrato) sono stati sicuramente i tocolitici più utilizzati, agendo sui recettori  $\beta_2$ -adrenergici dell'utero e quindi rilasciando la muscolatura liscia del miometrio determinano una riduzione dei livelli intracellulari di calcio.

La specificità nei confronti dei recettori uterini non è mai assoluta e ciò causa spesso una ridotta tollerabilità del farmaco per l'insorgenza di una serie di eventi avversi, riportati in letteratura, sia materni che fetali.

Gli effetti avversi materni più frequenti sono a carico dell'apparato cardiovascolare: ipertensione arteriosa, tachicardia, aritmia, dolore toracico, nei casi più severi, ischemia cardiaca, edema polmonare.

I beta-agonisti oltrepassano rapidamente la barriera placentare e possono dare accumulo nella circolazione fetale, causando spesso tachicardia e altre aritmie fetali. La ritodrina può, inoltre, determinare alterazioni metaboliche del feto tra cui ipoglicemia, secondaria all'iperinsulinemia, ed incremento dei livelli di ormone della crescita. Gli Antagonisti dell'ossitocina, rappresentano farmaci di nuova generazione su cui la ricerca negli ultimi anni ha profuso notevoli sforzi. Il meccanismo d'azione dell'ossitocina, si basa sulla stimolazione della contrattilità uterina, legandosi ai recettori di membrana e incrementando, il calcio intracellulare, oltre che promuovendo la liberazione di prostaglandine a livello della decidua e delle membrane fetali.

Tale meccanismo attiva una cascata di eventi che stimolano ulteriormente la contrattilità uterina ma soprattutto avviano il processo di "ripening cervicale". L'atosiban, ottenuto da una modificazione della molecola dell'ossitocina, agisce in maniera competitiva sui recettori del miometrio ed impedisce l'ingresso del calcio; ne consegue una inibizione dose dipendente della contrattilità uterina; agisce potenzialmente a livello della decidua e delle membrane fetali riducendo in maniera indiretta la liberazione di prostaglandine. Innumerevoli studi sono stati condotti sulla tollerabilità dell'atosiban e sul confronto tra gli effetti collaterali di questo farmaco e quelli dei beta-agonisti, come risultato si è osservato che gli effetti avversi in corso di terapia, con entrambe queste categorie di farmaci

sono in alcuni casi molto simili e che la principale differenza sulla quale è importante soffermarsi è il tasso di incidenza di effetti collaterali, il che sottolinea la maggiore tollerabilità dell'atosiban rispetto alla ritodrina. Non sono riportati eventi avversi di natura cardiovascolare con l'utilizzo di atosiban. Uno studio randomizzato, atto a valutare la capacità dell'atosiban di oltrepassare la barriera placentare, ha inoltre determinato il grado di tale passaggio, in rapporto allo sviluppo di eventuali effetti indesiderati fetali e neonatali. Questi risultati hanno confermato le innumerevoli evidenze cliniche sulla bassa incidenza di effetti collaterali feto/neonatali nelle pazienti in trattamento con atosiban rispetto a quelle in trattamento con ritodrina.

## **Ecografia transvaginale in ginecologia**

L'introduzione delle sonde vaginali rivoluzionò l'ecografia pelvica in campo ginecologico, convertendola da semplice metodica diagnostica a metodica di screening; oggi la si ritiene parte integrante di una visita ginecologica. Rispetto all'ecografia transaddominale, l'ecografia transvaginale (ETV) ha il vantaggio di permettere una migliore visualizzazione degli organi pelvici, ovaie ed utero, e in particolare dell'endometrio; non richiede il riempimento vescicale con buona compliance da parte della paziente. Con l'ETV è possibile visualizzare meglio e quindi misurare lo spessore dell'endometrio, per questo l'esame transvaginale viene routinariamente utilizzato nello screening del carcinoma dell'endometrio nelle donne in post menopausa. L'ETV è anche in grado di diagnosticare un tumore dell'ovaio in stadio molto precoce, anche con l'ausilio del Color Doppler. Due campi di nuovo interesse per quel che riguarda l'ecografia transvaginale in ginecologia sono rappresentati dalla possibilità che essa offre di effettuare un monitoraggio dei trattamenti terapeutici che abbiano come organo bersaglio l'utero ed in particolare l'endometrio e le possibilità diagnostiche, oggi aumentate dal miglioramento delle apparecchiature ecografiche, in campo oncologico anche in virtù dei nuovi mezzi di contrasto ecografico, in fase di sperimentazione in campo ginecologico.

L'ecografia transvaginale è un utile strumento per monitorare, nelle pazienti in post-menopausa, lo spessore endometriale durante la somministrazione di "hormonal replacement therapy"(HRT); in aggiunta la flussimetria Doppler dei vasi uterini può fornirci informazioni circa il tono delle arterie uterine; infatti gli estrogeni agiscono in maniera diretta su

tali vasi ed in maniera indiretta sull'endotelio vasale determinando vasodilatazione.

Il tipo di composti utilizzati ed il loro schema terapeutico condizionano il quadro ecografico in termini di spessore endometriale nonché il timing del controllo ecografico per il monitoraggio della terapia stessa al fine di individuare eventuali anomalie endometriali che possano indurre ad esami più invasivi o a definire la necessità della sospensione o sostituzione del presidio farmacologico utilizzato. Il counselling prima di prescrivere tali terapie dovrebbe quindi sottolineare l'utilità del controllo ecografico, precedente l'inizio della terapia, ed il successivo follow-up, al fine di ridurre il rischio relativo di patologia endometriale in tale popolazione pur potendosi discostare da un rapporto costo-beneficio ottimale. Il cut-off dello spessore endometriale oltre il quale si ritrova un'aumentata prevalenza di patologia endometriale è collocato tra 4,5 e 5 mm, misurato come spessore massimo in sezione sagittale. La dose di estroprogestinico, la durata della terapia, il tipo di schema terapeutico utilizzato (ciclico, sequenziale, continuo), il tipo di progesterone in uso condizionano "l'endometrial safety". Negli schemi che utilizzano estrogeni e progestinici in sequenziale ciclica le modifiche che subisce l'endometrio possono essere sostanzialmente le stesse rilevate nel periodo fertile. In tali pazienti la valutazione ecografica dello spessore endometriale risente del "giusto timing"; infatti lo spessore endometriale massimo è raggiunto nella fase di assunzione degli estrogeni dopo il ciclico "bleeding da privazione". In questi schemi terapeutici sequenziali la maggior differenza in termini di pattern endometriale, ecograficamente rilevato, tra le due fasi sta nell'individuazione di un endometrio trilineare nella prima fase di somministrazione di soli estrogeni; lo studio dell'endometrio in tale fase,



rende, quindi, più semplice la diagnosi di patologia endometriale: polipi o i miomi sottomucosi.

Si ritiene, pertanto, corretto effettuare in tali pazienti il controllo ecografico dello spessore endometriale durante o subito dopo il “bleeding da privazione” (nelle prime 48 ore dopo la perdita ematica). Schemi terapeutici combinati continui, in cui predomina l’effetto progestinico inibente la crescita endometriale si associano invece a quadri ecografici di atrofia endometriale con uno spessore  $<5$  mm. In tal caso non è importante individuare un timing nel controllo ecografico endometriale. Nel caso in cui il quadro atrofico si associ alla presenza di fluido intracavitario, i due strati endometriali anteriormente e posteriormente alla presenza di fluido vanno misurati separatamente e va poi considerata la somma dei due valori; va comunque rilevato che in questi schemi si osserva un iniziale incremento dello spessore endometriale nei primi sei mesi di trattamento; in seguito predomina l’effetto atrofizzante ben evidente ad un anno dall’inizio del trattamento come riportato da Christodoulacos et al.(2002) nel cui studio si osserva come da uno spessore endometriale basale di  $3,2\text{mm} \pm 1$  si passi, a sei mesi di terapia con E2+NETA, a  $4,2\text{mm} \pm 0,7$  e a dodici mesi di terapia si ritorna a valori inferiori ( $3,8\text{mm} \pm 0,9$ ). La terapia con tibolone, steroide sintetico il cui effetto è dovuto a metaboliti con proprietà estrogeniche su tessuto vaginale e osseo e progestiniche sull’endometrio, rientra tra i presidi farmacologici per il trattamento della sindrome climaterica. Gli effetti del farmaco sull'endometrio sono stati valutati in uno studio randomizzato controllato tibolone vs placebo; le biopsie endometriali hanno fornito risultati sovrapponibili nei due gruppi. Nello studio osservazionale “The Million Women Study”, l’assunzione di tibolone è invece risultata associata ad un aumento significativo del rischio di sviluppare cancro dell’endometrio (RR: 1,79; IC 95%: 1.43–2.25). Il

rischio di sviluppare carcinoma endometriale è risultato ridotto con estroprogestinici assunti continuativamente (RR: 0.71; IC 95%: 0.56–0.90); aumentato, oltre che con l'assunzione di tibolone, con quella di estrogeni da soli (RR: 1.45; IC 95%: 1.02–2.06); non modificato con l'assunzione sequenziale di estroprogestinici (RR: 1.05; IC 95%: 0.91–1.22). Tali presupposti potrebbero indurre ad un follow-up ecografico transvaginale nelle pazienti in terapia con tibolone anche se su questo non esiste un consenso, essendo in letteratura presenti studi con risultati discordanti.

#### *a. Ecografia transvaginale e diagnostica oncologica*

L'ecografia è forse la metodica che più si è giovata dei progressi tecnici degli ultimi anni. L'ecografia pelvica transvaginale è ormai da anni un sussidio irrinunciabile dell'oncologia ginecologica. Note sono sensibilità e specificità della tecnica ecografica transvaginale nella diagnosi del carcinoma dell'endometrio e nel carcinoma dell'ovaio. In letteratura non sono molti, invece, gli studi sull'impiego dell'ecografia transvaginale ed il carcinoma della cervice uterina.

I quadri ecografici caratteristici di patologia cervicale maligna sono estremamente eterogenei e vanno differenziati dalla patologia cervicale benigna.

All'esame transvaginale è importante definire una eventuale alterazione dell'ecolinea endocervicale. La massa tumorale può presentarsi come formazione ipoecogena a margini frastagliati o formazione ad ecogenicità mista che può alterare l'angolazione della cervice. Quadri di ematometra/piometra da stenosi cervicale tumorale sono facilmente rilevabili.

L'esame ecografico può evidenziare una eventuale infiltrazione del corpo uterino, della vagina, e dei parametri, rilevando limiti sfumati ed indistinti

della cervice rispetto alle diverse strutture pelviche. In letteratura è riportato un "accuracy rate", per quel che riguarda l'infiltrazione parametricale, del 95% per l'esame ecografico rispetto al 85% dell'esame clinico vaginale.

In caso di neoplasia cervicale a sviluppo endofitico, l'infiltrazione della parete vescicale sembra essere più precocemente evidenziabile con l'ecografia transvaginale rispetto alla cistoscopia, esame effettuato convenzionalmente nella stadiazione tumorale.

I movimenti impressi con la sonda alla cervice consentono di evidenziare la mobilità della cervice rispetto alla parte più bassa della parete vescicale (area sopratrigonale).

L'esame ecografico consente di valutare la continuità della fascia endopelvica, le variazioni di ecogenicità e di spessore della parete vescicale.

Huang WC et al. riportano una classificazione dell'invasione vescicale in base ai cambiamenti morfologici della stessa, definendo 4 stadi all'esame ecografico transvaginale: stadio 1: interruzione della fascia endopelvica senza cambiamenti dello spessore e della morfologia della parete vescicale; stadio 2: assottigliamento della parete vescicale senza evidenti anomalie di superficie; stadio 3: assottigliamento della parete vescicale con anomalie di superficie; stadio 4: completa distruzione della parete con perdita della normale architettura.

Mentre l'esame cistoscopico, evidenzia tardivamente l'infiltrazione vescicale, e cioè quando è interessata la mucosa, l'ecografia transvaginale, per la sua capacità di valutare in maniera accurata i differenti stadi di invasione della parete, può essere di valido ausilio nell'approccio sia diagnostico/stadiativo che terapeutico.

### *b. Mezzi di contrasto ecografici in ginecologia oncologica*

I mezzi di contrasto ultrasonografici possono essere definiti come sostanze esogene che, somministrate per via endovenosa o in cavità, aumentano il segnale ultrasonografico (ecoamplificatori vascolari).

I mezzi di contrasto ultrasonografici differiscono, nella farmacocinetica, da quelli usati in radiologia in quanto non si distribuiscono nei liquidi tissutali ma rimangono nei vasi o nelle cavità in cui sono iniettati.

Tali sostanze passano attraverso il letto capillare polmonare perché il loro diametro è inferiore ai globuli rossi (microbolle di dimensioni 3-5  $\mu\text{m}$ ). La durata dell'enhancement è in funzione della stabilità e dell'elasticità delle microbolle ed è di alcuni minuti, tempo sufficiente per un completo studio del letto vascolare di un parenchima.

I primi mezzi di contrasto i.v usati in ecografia (Gremiak e Shah, 1968) si servivano di microbolle aeree che si venivano a creare durante la fase di inoculazione per fenomeni di agitazione. Le microbolle dei mezzi di contrasto di prima generazione hanno un rivestimento rigido che amplifica il segnale ma non lo modifica e l'insonazione determina una pressione (elevato indice meccanico) che porta alla rottura delle bolle. Nel tempo si sono sviluppate differenti linee di ricerca per incrementare la stabilità delle microbolle: il rivestimento esterno con o senza surfactante (utilizzando uno zucchero come matrice, per esempio il galattosio, o microsfele costituite da albumina, lipidi o polimeri), e la scelta di un gas con basso indice di diffusione. Numerosi sono i prodotti in commercio o in sperimentazione (Albunex, Echovist, Levovist, Echogen, Optison, Definity, Imagent) .

I mezzi di contrasto di I generazione sono stati utilizzati con tecnica Color/Power Doppler. L'obiettivo attuale non è quello di vedere l'amplificazione del segnale Doppler, bensì di distinguere il mezzo di contrasto dal tessuto circostante per poter identificare il grado di

perfusion. Le bolle dei mezzi di contrasto di seconda generazione hanno una capsula molto soffice e possono essere paragonate a bolle di sapone. Per questa loro caratteristica esse sono in grado di oscillare in risposta allo stimolo acustico, generando onde riflesse in risposta a pressioni anche molto ridotte (basso indice meccanico). Ed è proprio su questa loro capacità di generare una risposta a bassa pressione che si basa la possibilità di distinguere gli echi generati dagli ecoamplificatori da quelli di origine tissutale. A tale scopo sono disponibili sonde a basso indice meccanico e software dedicati.

SonoVue® (Bracco, Milano) è un mezzo di contrasto di seconda generazione, costituito da una sospensione di microbolle di fosfolipidi stabilizzate contenenti esafluoruro di zolfo (SF<sub>6</sub>), gas inerte, innocuo e poco solubile. Le microbolle hanno un diametro medio di 2.5 µm che permette il passaggio sia transpolmonare che transinusoidale; hanno elevata elasticità e danno luogo a segnali in seconda armonica anche a basse frequenze di insonazione.

Il mezzo di contrasto è fornito sotto forma di polvere sterile liofilizzata (25 mg) in fiale da 10 ml. La preparazione viene ricostituita prima della somministrazione, aggiungendo 5 ml di soluzione sterile alla fiala. Questa soluzione viene abitualmente somministrata per via endovenosa rapida, utilizzando una vena antecubitale alla dose di 2.4 ml (equivalenti a 19.2 µl di SF<sub>6</sub>).

Lo studio ecografico delle regioni di interesse viene effettuato usando un ecografo dedicato basato sulla tecnologia “Contrast Tune Imaging” (CnTI) (Esatune, Esaote, Genova) e dotato di sonda convex 3.5-5.0 MHz, in grado di ricostruire l’immagine ecografica utilizzando solo i segnali in armonica di contrasto originanti dalle microbolle nel microcircolo della

lesione studiata, eliminando i segnali in armonica fondamentale di origine tissutale.

Dopo la distruzione delle microbolle, SF6 viene eliminato attraverso il polmone. È stato dimostrato che circa il 50% della dose iniettata viene eliminata entro il primo minuto e l'80-90% entro 11 minuti.

È possibile, inoltre, mediante apposito software, QcontrastXt (Bracco, Milano), l'analisi quantitativa del pattern dinamico della perfusione (time intensity curve).

Finora utilizzato con successo nello studio della patologia cardiaca e di altri organi quali il fegato, negli ultimi anni, grazie ad uno studio multicentrico nazionale primo nel mondo di cui il Dipartimento cui afferisco fa parte e di cui io stessa sono medico sperimentatore, il mdc SonoVue è usato nella patologia annessiale, allo scopo di identificare criteri di distinzione tra masse maligne e benigne.

L'ecografia 2D transvaginale con iniezione endovenosa di mezzo di contrasto rientra tra le nuove possibilità diagnostiche nello studio della patologia cervicale maligna.

SonoVue® è un mezzo di contrasto di seconda generazione che permette di incrementare l'ecogenicità del sangue con un miglioramento del rapporto segnale/rumore e permette l'identificazione dei flussi a basso volume provenienti dai vasi con diametro inferiore ai 200 µm. Non sono molti gli studi presenti in letteratura sull'applicazione dei mezzi di contrasto endovenosi nella diagnostica dei tumori. Per tale motivo, essendo esperienze limitate, ad oggi non è ancora possibile definire il loro reale contributo diagnostico.

La lesione cervicale, inizialmente valutata con esame convenzionale, definendo margini, interessamento del canale e grado di vascolarizzazione al Color e Power Doppler, può essere successivamente rivalutata dopo

iniezione di mezzo di contrasto. L'utilizzo del mezzo di contrasto permette di visualizzare un numero superiore di vasi intralesionali rispetto al color e power Doppler tradizionali.

In particolare, la presenza di perfusione alla valutazione con il SonoVue®, non precedentemente visualizzata al color-power Doppler, è stato considerato un marker di malignità.

La nostra esperienza, seppur limitata dal numero esiguo di casi analizzati, ha rilevato come nelle lesioni cervicali neoplastiche, la valutazione qualitativa dopo SonoVue® mostrava un “enhancement” della vascolarizzazione con scarsa definizione della lesione stessa. Tuttavia nelle lesioni infiltranti l'analisi dopo iniezione di SonoVue ha mostrato una buona delimitazione dei margini, con una corretta valutazione dell'infiltrazione dei parametri. Pertanto lo studio della lesione con mezzo di contrasto sembra più utile per la valutazione dell'estensione e dell'infiltrazione dei tessuti circostanti che non nella caratterizzazione della lesione stessa. E' possibile talaltro mediante l'utilizzo di software dedicati come il “QCONTRAXT” effettuare una valutazione quali e quantitativa dell'intensità di perfusione con il SonoVue® della lesione neoplastica cervicale; infatti il “QCONTRAXT” memorizza e legge la sequenza di immagini della perfusione della lesione e dell'area circostante fornendo mappe parametriche che consentono una valutazione oggettiva della perfusione stessa e conferiscono al dato una sua riproducibilità .

## **I Linea di ricerca: Correlazioni flussimetriche pre natali ed outcome neurologico post-natale nei feti IUGR**

### **Scopo della ricerca**

Dallo studio della letteratura, sempre più attenta a concentrare i propri sforzi sulla definizione del timing del danno neurologico feto-neonatale, anche alla luce delle nuove problematiche medico legali, è nato, in collaborazione con la Neonatologia, questo studio, che ha realizzato un intensivo monitoraggio prenatale dei feti affetti da ritardo di crescita intrauterino, il cui scopo è stato correlare gli indici flussimetrici prenatali e l'outcome neuroevolutivo a 2 anni di età.

### **Materiali e Metodi**

Trattasi di uno studio osservazionale durante il quale sono state reclutate, previa approvazione dello studio da parte del comitato etico locale e previo consenso informato alle pazienti, da dicembre 2005 a luglio 2006 30 primigravide con gravidanza singola complicata da ipertensione insorta in gravidanza, età media 29 anni (range 24-32), BMI compreso tra 26 e 29 con datazione ecografica della gravidanza eseguita tra la ventesima e ventiduesima settimana i cui feti erano affetti da ritardo di crescita intrauterino così documentato: CA<5° percentile. Queste gravidanze sono state seguite longitudinalmente a partire dalla ventottesima settimana fino al parto.

Le pazienti sono state seguite in regime di ricovero, anche per uno stretto monitoraggio dei parametri ematochimici e pressori; è stata effettuata valutazione longitudinale della crescita fetale ogni 10 giorni da uno stesso operatore. L'esame Doppler flussimetrico effettuato campionando l'arteria



ombelicale mostrava , al ricovero, un indice di pulsatilità (PI ) >2DS per l'epoca . E' stata effettuata la misurazione del PI della arteria cerebrale media fetale nei tratti M1, 1 cm circa dalla sua emergenza dal poligono di Willis, ed M2 , all'apice della grande ala dello sfenoide.

E' stata valutata morfologia dell'onda flussimetrica, presenza e assenza della fase diastolica.

La valutazione ecografica velocimetrica fetale è stata eseguita ogni due giorni. Sono state escluse le pazienti in cui il timing del parto veniva effettuato per indicazioni materne. Il timing del parto è stato effettuato sulla base di indicazioni fetali validate:epoca gestazionale  $\geq$  di 34 settimane, tracciato cardiotocografico non rassicurante (variabilità basale < 10 bpm ed assenza di accelerazioni),arresto di crescita fetale > 3 settimane e la presenza a livello dell'arteria ombelicale di assenza/inversione di flusso telediastolico. In tutti i feti 2 ore prima della nascita è stata effettuato campionamento e valutazione dei flussi in a.ombelicale ed in a.cerebrale media (M1-M2).Il follow-up post natale ha previsto:ecografia cerebrale transfontanellare nei primi 7 giorni di vita,controlli clinici seriat, valutazione da parte di una psicologa esperta dello sviluppo neuro evolutivo con scala di Griffith a 2 anni di età e valutazione delle diverse aree di sviluppo: competenze socio-relazionali, sviluppo motorio, sviluppo del linguaggio,coordinazione occhio-mano,e performance.

I dati sono stati valutati con Software statistico SPSS-

## Risultati

L'espletamento del parto dei 30 feti IUGR è avvenuto tra 34 e 37 settimane. Tutti i neonati alla nascita sono stati definiti small for gestational age (SGA). Il peso medio infatti è stato di 1600gr ( range 1000-1980 gr); la media dei giorni di permanenza in NICU (Neonatal intensive

care unit) è stata di 23 ( range 7-57gg).In 14 su 30 nati SGA lo sviluppo neurologico valutato tramite la scala di Griffiths è risultato nella norma (QS mean 103,50); in 16 neonati SGA l’outcome neurologico, al follow up a 2 anni, ha mostrato un deficit dello sviluppo psicomotorio di vario grado (QS mean 83,06). Tra i due gruppi si è evidenziata una differenza statisticamente significativa in termini di QS . I nati che hanno mostrato “outcome neurologico favorevole” alla valutazione Doppler flussimetrica in utero, presentavano, 2 ore prima dell’espletamento del parto, una riduzione delle resistenze in arteria cerebrale media sia a livello del tratto M1 che del tratto M2 come per il brain sparing effect in presenza di assenza di flusso in arteria ombelicale. I 16 nati, invece, nei quali l’outcome neurologico a 2 anni di vita è risultato “sfavorevole”, mostravano, in utero 2 ore prima della nascita, una perdita della risposta adattativa cerebrale, con un aumento delle resistenze fino alla scomparsa, di un flusso ecograficamente rilevabile nel tratto M 2 .

Nella tabelle di seguito sono riportate le elaborazioni statistiche dei dati in relazione alla risposta regionale dell’ACM e alla valutazione di altri parametri.

Flusso in Diastole							
Case Processing Summary							
		Cases					
		Valid		Missing		Total	
	Flusso in Diastole	N	Percent	N	Percent	N	Percent
GRIFFITH	Presente	14	100,0 %	0	,0 %	14	100,0 %
	Assente	16	100,0 %	0	,0 %	16	100,0 %

Descriptives				
	Flusso in Diastole		Statistic	Std. Error
GRIFFIT 1	Presente	Mean	103,40	,39
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	101,48
			Upper Bound	105,42
		5% Trimmed Mean	103,40	
		Median	104,00	
		Variance	11,08	
		Std. Deviation	3,32	
		Minimum	99	
		Maximum	108	
		Range	9	
		Interquartile Range	7,00	
		Skewness	,029	,597
		Kurtosis	-1,681	1,144
	Assente	Mean	83,06	1,41
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	79,84
			Upper Bound	86,28
		5% Trimmed Mean	82,40	
		Median	80,40	
		Variance	36,43	
		Std. Deviation	6,04	
		Minimum	78	
		Maximum	100	
		Range	22	
		Interquartile Range	7,5	
		Skewness	1,83	,504
		Kurtosis	3,05	1,091

Tests of Normality							
		Kolmogorov-Smirnov( )			Shapiro-Wilk		
	Flusso in Diastole	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
GRIFFITH I	Presente	,231	14	,091	,816	14	,079
	Assente	,331	16	,000	,715	16	,010(*)
**. This is an upper bound of the true significance.							
a. Lilliefors Significance Correction							

GRIFFITH / T-Test

Group Statistics					
	Flusso in Diastole	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
GRIFFITH I	Presente	14	103,40	3,12	,89
	Assente	16	83,66	6,64	1,61

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	Df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
GRIFFITH I	Equal variances assumed	2,491	,116	11,226	18	,000	20,44	1,12	16,11	24,16
	Equal variances not assumed			11,609	23,877	,000	20,44	1,15	16,12	24,15

### T-Test

Group Statistics					
	Flusso in Diastole	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
GRIFFITH I	Presente	14	103,40	3,12	,89
	Assente	16	83,06	6,04	1,51
MOTORIO	Presente	14	24,00	,00	,00
	Assente	16	18,03	2,99	,75
LINGUA	Presente	14	23,14	2,18	,58
	Assente	16	18,88	2,13	,58
SOCIO	Presente	14	23,47	1,00	,23
	Assente	16	18,03	2,99	,75
COORD	Presente	14	24,00	,00	,00
	Assente	16	18,03	2,99	,75
PERFOR	Presente	14	23,47	1,00	,23
	Assente	16	19,03	3,10	,80

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	T	Df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
GRIFFITH I	Equal variances assumed	2,491	,116	11,246	28	,000	20,44	1,82	16,71	24,16
	Equal variances not assumed			11,609	23,877	,000	20,44	1,15	16,82	24,05

<b>MOTORIO</b>	Equal variances assumed	12,315	,002	6,710	18	,000	5,18	,10	3,14	7,11
	Equal variances not assumed			7,200	15,000	,000	5,18	,15	3,18	6,17
<b>LINGUA</b>	Equal variances assumed	,509	,412	4,615	18	,000	4,17	,11	2,10	6,13
	Equal variances not assumed			4,718	27,714	,000	4,17	,10	2,13	6,11
<b>SOCIO</b>	Equal variances assumed	3,313	,019	5,512	18	,000	4,15	,19	3,11	6,18
	Equal variances not assumed			5,716	23,513	,000	4,15	,16	3,17	6,12
<b>COORD</b>	Equal variances assumed	12,315	,002	6,710	18	,000	5,18	,10	3,14	7,11
	Equal variances not assumed			7,200	15,000	,000	5,18	,15	3,18	6,17
<b>PERFOR</b>	Equal variances assumed	13,318	,001	4,111	18	,000	3,15	,15	2,11	5,18
	Equal variances not assumed			4,317	22,613	,000	3,15	,11	2,17	5,13

		Correlations				
		GRIFFITH I	CC24M I	CCBIRTH I	BW	DEGENZA I
GRIFFITH	Pearson Correlation	1,000	,113	,398( )	,315	-,406( )
	Sig. (2-tailed)	,	,512	,009	,000	,006
	N	10	10	10	10	10
CC24M	Pearson Correlation	,113	1,000	,393( )	,413( )	-,316
	Sig. (2-tailed)	,512	,	,002	,003	,009
	N	10	10	10	10	10
CCBIRTH	Pearson Correlation	,398( )	,393( )	1,000	,944(* )	-,879(* )
	Sig. (2-tailed)	,009	,002	,	,000	,000
	N	10	10	10	10	10
BW	Pearson Correlation	,315	,413( )	,944(* )	1,000	-,944(* )
	Sig. (2-tailed)	,000	,003	,000	,	,000
	N	10	10	10	10	10
DEGENZA	Pearson Correlation	-,406( )	-,316	-,879(* )	-,944(* )	1,000
	Sig. (2-tailed)	,006	,009	,000	,000	,
	N	10	10	10	10	10

\* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

\*\* Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

## Nonparametric Correlations

			Correlations				
			GRIFFIT H	CC24M H	CCBIRT H	BW	DEGENZ A
Kendall's tau_b	GRIFFIT H	Correlation Coefficient	1,000	,113	,288( )	,113	-,294( )
		Sig. (2-tailed)	,	,110	,013	,200	,018
		N	10	10	10	10	10
	CC24M	Correlation Coefficient	,113	1,000	,314( )	,361(* )	-,280( )
		Sig. (2-tailed)	,110	,	,013	,009	,011
		N	10	10	10	10	10
	CCBIRT H	Correlation Coefficient	,288( )	,314( )	1,000	,812(* )	-,696(* )
		Sig. (2-tailed)	,013	,013	,	,000	,000
		N	10	10	10	10	10
	BW	Correlation Coefficient	,113	,361(* )	,812(* )	1,000	-,784(* )
		Sig. (2-tailed)	,200	,009	,000	,	,000
		N	10	10	10	10	10
	DEGENZ A	Correlation Coefficient	-,294( )	-,280( )	-,696(* )	,784(* )	1,000
		Sig. (2-tailed)	,018	,011	,000	,000	,
		N	10	10	10	10	10

\* Correlation is significant at the .05 level (2-tailed).

\*\* Correlation is significant at the .01 level (2-tailed).



## Discussione

La risposta adattativa cerebrale è stata differente nei 2 tratti dell'arteria cerebrale media e ciò sembra correlare con l'outcome neurologico e con "gli esiti a distanza", intesi come presenza di ritardi e/o disarmonie nel raggiungimento delle varie tappe funzionali dello sviluppo psicomotorio. La perdita del brain sparing effect nel tratto M2 dell'arteria cerebrale media è stata seguita da un outcome sfavorevole. L'analisi statistica dei dati ha mostrato unicamente una correlazione tra Griffith a 2 anni di vita e flussimetria Doppler in ACM, nel tratto M2. Non si è osservata correlazione tra Griffith e epoca gestazionale alla nascita, circonferenza cranica alla nascita, peso alla nascita, sesso, circonferenza cranica a due anni. Il Griffith sembra invece essere correlato ai giorni di degenza in Unità di terapia intensiva neonatale. Questa peculiare autoregolazione della circolazione cerebrale con l'ipoperfusione corticale, così come evidenziata dagli elevati valori di PI del tratto M2 rispetto al tratto M1, indica l'esistenza di una riserva funzionale dell'encefalo fetale in risposta all'ipossia; tuttavia essa con il tempo viene meno e il sopraggiunto edema cerebrale aggrava la fisiologica ipoperfusione fino ad arrestare il flusso verso determinate aree: il segnale Doppler non è più rilevabile nel tratto M2.

Si ringrazia per l'elaborazione statistica dei dati di tale lavoro il  
Prof. Luigi Greco. Professore Ordinario di Pediatria, Università degli Studi  
di Napoli "Federico II".

Si ringrazia la Dott.ssa Giuseppina Mansi, Psicologa Dip. Pediatria  
Università "Federico II" per la valutazione dell'outcome neurologico ed il  
GRIFFITH.

## **Risultati I linea di ricerca**

- Ritardo di Crescita Intrauterino e flussimetria Doppler: Timing del parto e danno cerebrale.

MARILENA MIRANDA, GIOVANNI NAZZARO, GIUSEPPE DE PLACIDO, ANTONIETTA MERENDA, MARIA LAURA PISATURO, TERESA PALMIERI, MARIAVITTORIA LOCCI. SIGO, ROMA 2006

- Flussimetria Doppler dell'arteria cerebrale media nella prevenzione del danno cerebrale ipossico fetale.

MIRANDA M., NAZZARO G., DE PLACIDO G., PISATURO M.L., VALLONE R., PALMIERI T., D'ERRICO L., LOCCI M.

IV Training of Obstetric and Gynecology Ultrasound.  
Napoli, 30 maggio – 1 giugno 2007

- Changes prenatal cerebral Doppler flow in fetuses with intrauterine growth restriction and neurological outcome at two years of life.

LOCCI M., PISATURO M.L., NAZZARO G., PALMIERI T., DE PLACIDO G.

*pending submission*

## RITARDO DI CRESCITA INTRAUTERINO E FLUSSIMETRIA DOPPLER: TIMING DEL PARTO E DANNO CEREBRALE

*Marilena Miranda, Giovanni Nazzaro, Giuseppe De Placido, Antonietta Merenda, Maria Laura Pisaturo, Teresa Palmieri, Mariavittoria Locci*

Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Area Funzionale di Chirurgia Ostetrica e Ginecologica, Laparotomia ed Endoscopica, Centro di Sterilità ed Infertilità di Coppia.

### Introduzione

Il ritardo di crescita intrauterino (IUGR) ha un incidenza del 15% ed è responsabile di una significativa mortalità e morbidità perinatale se non diagnosticato correttamente e precocemente. Esiste infatti una relazione esponenziale tra il percentile di peso alla nascita per epoca gestazionale e la mortalità e la morbidità perinatale (1). La mortalità perinatale è 10 volte superiore nei feti affetti da IUGR rispetto a feti che presentano un peso adeguato per l'epoca gestazionale. Nel 20-25% dei casi l'IUGR rappresenta causa di morte endouterina fetale. L'aumento della morbidità è legato sia alla prematurità sia alla maggior incidenza, nel periodo perinatale, di danni cerebrali gravi quali l'emorragia intraventricolare, la leucomalacia, l'encefalopatia ipossico-ischemica e vari gradi di disabilità o ritardo nel raggiungimento delle varie tappe dello sviluppo psicomotorio. La crescita intrauterina dipende da un potenziale di crescita determinato geneticamente, ma, può essere, al tempo stesso influenzata da diversi fattori capaci di ridurre o inibire la velocità di crescita fetale.

L'IUGR riconosce molteplici cause sia materne che fetali, alcune riconoscibili precocemente in epoca prenatale, altre solo in epoca post-natale. Tra i vari meccanismi responsabili del rallentamento della velocità di crescita fino all'arresto vi è senza dubbio il danno vascolare placentare. Alterazioni del flusso, trombosi vascolare e perdita della refrattarietà alle sostanze vasoattive da parte del circolo ombelico-placentare sono i fenomeni emodinamici meglio conosciuti. Tale danno vascolare spiegherebbe anche la comparsa della sindrome gestosica che spesso si accompagna allo IUGR.

Dal momento che i più precoci segni della compromissione fetale si hanno per una riduzione dell'apporto di sostanze nutritive e di ossigeno che determinano variazione nell'emodinamica fetale, la flussimetria Doppler gioca un ruolo fondamentale nella valutazione dello stato di funzionalità placentare e del relativo rischio in caso di deterioramento della sua funzione. Il monitoraggio Doppler flussimetrico è validato da numerosi studi randomizzati (2, 3, 4), e nella pratica clinica, permette di valutare in vivo l'emodinamica dell'unità materno-fetale determinando l'acquisizione di un numero considerevole di informazioni utili per un corretto management clinico ed una riduzione del 29% della mortalità perinatale; lo scopo è quello di identificare in modo non invasivo le deviazioni dai normali adattamenti emodinamici nei distretti materno-fetali, attraverso lo studio del flusso dell'arteria ombelicale e cerebrale media. Nei feti IUGR le alterazioni della circolazione utero-placentari gravi vanno dalla riduzione della velocità di flusso telediastolico, all'assenza completa di flusso (ADEV), fino alla comparsa del flusso telediastolico invertito (ARED-flow).

La condizione di assenza di flusso in fase telediastolica dell'arteria ombelicale è una condizione patologica che può persistere per un lungo periodo di tempo durante il quale si crea una sorta di equilibrio emodinamico. Molti feti in cui è presente ADEV, presentano una alterazione della normale circolazione cerebrale. In particolare si osserva un aumento del flusso diastolico cerebrale, fenomeno definito "brain sparing effect (BSE)". Tale fenomeno è stato per la prima volta descritto nel feto umano da Wladimiroff (5) a carico delle carotidi interne con marcata riduzione dell'impedenza vascolare e riduzione dell'indice di pulsatilità del vaso in risposta all'ipossia cronica. Successivamente, il BSE è stato valutato su un ramo terminale di tale vaso, l'arteria cerebrale media (ACM), sia per il miglior angolo di insonazione che tale vaso offre al Doppler beam, sia perché è il vaso che supporta i territori cerebrali più attivi durante la vita intrauterina.

Il nostro gruppo ha inoltre osservato un diverso comportamento emodinamico nei due differenti tratti della arteria cerebrale media: M1 (tratto iniziale, campionato a livello del chiasma ottico), e M2 (tratto distale, campionato alla parte estrema delle grandi ali dello sfenoide) (6); definendo in questo modo una regionalizzazione del circolo cerebrale nell'ambito dei due territori principali superficiale e profondo dell'ACM.(7). Durante l'arco della gravidanza, inoltre, gli indici di pulsatilità del tratto M1 sono risultati essere inferiori a quelli del tratto M2 con differenze statisticamente significative fra 26 sett. e 36 sett. (7, 8). Inoltre è stato osservato che la perdita delle modifiche adattative nel tratto M2 si può associare ad un outcome sfavorevole.

Scopo del nostro studio è quello di valutare se le variazioni della risposta adattativa a livello cerebrale dei feti con ritardo di crescita intrauterino in modo da ottimizzare il management ostetrico ed il timing del parto ma in particolar modo l'outcome neonatale in termini di morbilità.

### Materiali e metodi

Abbiamo selezionato e seguito longitudinalmente in regime di ricovero da giugno 2002 a giugno 2005, 69 pazienti gravide afferite al nostro ambulatorio di gravidanza a rischio per lo sviluppo nel corso della gravidanza di gestosi ipertensiva in associazione a ritardo di crescita intrauterino.

I criteri di inclusione utilizzati sono stati: epoca gestazionale compresa tra 28 e 32 settimane, età materna compresa tra 24 e 37 anni, buon compenso farmacologico della pressione arteriosa, epoca gestazionale certa determinata con esame ecografico eseguito al 5° mese di gravidanza, parametri biometrici addominali inferiori al 10° percentile per le curve di crescita fetale secondo Campbell, aumento delle resistenze in arteria ombelicale con indici di pulsatilità superiori a 2 DS. Sono state escluse dallo studio tutte le pazienti che presentavano patologie concomitanti. Tutte le pazienti sono state sottoposte ad esame cardiotocografico fetale quotidiano per la valutazione del benessere fetale, ad esame ecografico per la valutazione dell'accrescimento fetale e del liquido amniotico ed esame Doppler flussimetrico dell'arteria ombelicale e dell'arteria cerebrale media nei tratti M1 ed M2. Abbiamo, inoltre, monitorato quotidianamente i parametri clinici ed ematochimici delle pazienti.

La valutazione della crescita fetale veniva eseguita ogni 7-10 giorni. La valutazione ecografia velocimetrica fetale veniva, invece, eseguita quotidianamente.

Nell'ambito delle 69 pazienti con ritardo di crescita intrauterino abbiamo selezionato 36 casi in cui la valutazione Doppler flussimetrica aveva messo in evidenza la presenza di reverse flow in arteria ombelicale. Tutte le pazienti sono state sottoposte a profilassi di Liggins secondo protocollo. A tutte le pazienti inoltre è stato somministrato consenso informato in cui si sottolineava la condotta di attesa, dato i rischi fetali legati ad una nascita pretermine e prematura, e di un eventuale espletamento del parto in caso di peggioramento delle condizioni fetali. Ai fini del timing del parto sono stati presi in considerazione l'arresto di crescita superiore ai 15 giorni, le variazioni Doppler flussimetriche dell'arteria ombelicale e dell'arteria cerebrale media, le alterazioni cardiotocografiche (variabilità basale < 10 bpm, presenza di decelerazioni ed assenza di accelerazioni) e la presenza di oligoanidramnios. Tutti i casi selezionati sono stati monitorati ed entro 7 giorni, come descritto in letteratura, dalla comparsa del reverse flow in arteria ombelicale, in presenza o assenza di peggioramento dei parametri biofisici fetali, si è provveduto all'espletamento del parto. Un'ora prima della nascita è stata effettuata una valutazione Doppler flussimetrica della cerebrale media nel tratto M2. L'outcome neonatale è stato valutato prendendo in considerazione la comparsa di complicanze neonatali e di morte neonatale da danno cerebrale. I dati tra i due gruppi di studio sono stati confrontati con test  $\chi^2$ .

### Risultati

Per quanto riguarda la valutazione Doppler flussimetrica dell'arteria cerebrale media, ad 1 ora dal parto, abbiamo osservato che in 15 casi su 36 (gruppo A) era presente riduzione delle resistenze in arteria cerebrale media sia a livello del tratto M1 che del tratto M2 come per il brain sparing effect (Figura 1, 2); i rimanenti 21 casi (gruppo B) invece presentavano perdita della risposta adattativa cerebrale con aumento delle resistenze in M2 (Figura 3, 4). Nell'ambito del gruppo A, 3 neonati

hanno successivamente manifestato complicanze neurologiche (emorragia intraventricolare); nessun caso di morte neonatale. Nell'ambito del gruppo B, 8 neonati erano affetti da complicanze cerebrali, di cui 4 casi di emorragia intraventricolare e 4 casi di leucomalacia periventricolare, 2 dei quali sono morti rispettivamente a 29 e 30 settimane alla nascita (Tabella 1).

### Conclusioni

Nel nostro studio la perdita del brain sparing effect nel tratto M2 è stata seguita da un outcome neonatale sfavorevole. La peculiare autoregolazione della circolazione cerebrale con l'ipoperfusione corticale evidenziata dagli elevati valori di PI del tratto M2 rispetto al tratto M1, in condizioni di fisiologia, è da considerare una riserva funzionale del cervello fetale in risposta in via estrema all'ipossia. La risposta fetale all'ipossia ed all'ipercapnia è regionale nell'ambito dei due territori principali delle arterie cerebrali medie (7, 9). La perdita del BSE nel tratto distale M2 precede quella del tratto M1. Questo si è rivelato utile nel predire quelle condizioni più gravi che portano al danno cerebrale irreversibile. Tuttavia il tempo che intercorre tra la perdita della reattività vascolare in M2 e la perdita della stessa nel tratto prossimale non è conosciuto. Esso varia in base all'epoca gestazionale ed all'entità e durata dell'insulto ipossico ischemico.

Diversi sono gli studi in letteratura che prendono in considerazione lo studio del flusso in vari distretti fetali ed i suoi cambiamenti nelle gravidanze ritenute ad alto rischio (10, 11, 12) ma nessuno di questi studi fornisce indicazioni in merito al timing per l'espletamento del parto in relazione a tali cambiamenti al fine di ridurre la morbidità neonatale piuttosto che la mortalità (13, 14, 11,12). Posticipare il parto dopo la comparsa delle alterazioni Doppler flussimetriche cerebrali descritte potrebbe determinare una ipossia più prolungata con i conseguenti danni cerebrali (14) ma anticipare la nascita potrebbe significare aumentare il rischio di patologia cerebrale tipica dei pretermine (16, 17, 18). La persistenza di una risposta adattativa del tipo BSE sia nel tratto M1 che M2 consente di attuare una condotta di attesa per mettere in atto le possibili terapie per la prevenzione della prematurità/immatunità, responsabili poi del danno neurologico permanente e/o della morte intrauterina del feto. In quest'ottica la flussimetria Doppler cerebrale acquista un ruolo ben più ampio nella valutazione dei feti a rischio di insulto ipossico ischemico consentendo l'attuazione di interventi terapeutici più idonei e risolutivi.

Ulteriori e più ampi studi, prospettici e randomizzati, però saranno necessari per la conferma e l'interpretazione di tali risultati. Resta comunque suggestiva, sulla base dei nostri risultati l'ipotesi di un utilizzo della flussimetria cerebrale come metodo di valutazione dei feti a rischio ipossico ischemico, per meglio definire il timing del parto e ridurre la morbidità neonatale.



## Bibliografia

1. Ferrazzi E. et al.: "Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth restricted fetus". *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002; 19, 2: 140-46.
2. Di Renzo GC et al.: "The role of Doppler technology in the evaluation of fetal hypoxia". *Early Human Develop*; 29, 259-267, 1992.
3. Nielson JP, Alfievic Z.: "Doppler Ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies (Cochrane Review)". In the Cochrane Library, Issue 2. Oxford: Update software, 2002.
4. Harrington K et al.: "Changes observed in Doppler studies of the fetal circulation in pregnancies complicated by pre-eclampsia or the delivery of a small for gestational age baby, I: cross sectional analysis". *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1995; 6: 19-28.
5. Wladimiroff J.W.: "Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in the human fetus". *Br J Obstet Gynaecol*. 1986 May; 93(5):471-5.
6. Locci M., Nazzaro G., et al.: "Fetal cerebral haemodynamic adaptation: a progressive mechanism? Pulsed and color Doppler evaluation". *J Perinat Med* 20; 337-343, 1992.
7. Locci M., Nazzaro G., et al.: "Regional response to hypoxemia and hypercapnia in the fetal human brain: Doppler study of different tracts of the middle cerebral artery". *J Matern Fet Invest*; 6: 214-218, 1996.
8. Larroche IC: "The cerebral nervous system in wiggle swarth IC, D Singer: textbook of fetal and perinatal pathology". Oxford, Blackwell Scientific Publication; 775-834, 1981.
9. Gilbert R.D.: "Response to acute hypoxia in cerebral vessels". *Develop Physiol*, 1990; 12: 320-26.
10. Ferrazzi E. et al.: "Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory system of the severely growth restricted fetus". *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2002; 19, 2; 140-46.
11. Hecher K. et al.: "Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction. A longitudinal study". *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001; 18, 2: 564-70.
12. Westergaard HB: "A critical appraisal of the use of umbilical artery Doppler Ultrasound in high-risk pregnancies: use of meta-analyses in evidence-based obstetrics". *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2001.
13. Naye RL, Lin HM: "Determination of the timing of fetal brain damage from hypoxemia-ischemia". *Am J Obstet Gynecol*, 2001; 184: 217-224.
14. Resnik J: "Cerebral palsy: prenatal risk factors". *Rev Neurol*, 2003 Aug 1-15; 37 (3): 275-80.
15. Low JA: "Determining the contribution of asphyxia to brain damage in the neonate". *J Obstet Gynecol Res*, 2004; 30 (4): 276-86.
16. Squier W.: "Acquired damage to the developing brain: timing and causation". Arnold, 2002.
17. Doyle LW: "Outcomes at 5 years of age of children 23 to 37 weeks' gestation: refining the prognosis". *Pediatrics*, 2001; 108: 134-41.
18. Hartung J et al.: "Outcome of 60 neonates who had ARED flow prenatally compared with a matched control group of appropriate-for-gestational age preterm neonates". *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005; 25: 566-72.

<u>OUTCOME</u>	<u>BSE ACM M2 presente</u> <u>(Gruppo A) (n=15)</u>	<u>BSE ACM M2 assente</u> <u>(Gruppo B) (n=21)</u>
Emorragia intraventricolare (n) <i><math>\chi^2= 3.08; p&lt;0.05</math></i>	3	4
Leucomalacia periventricolare (n) <i><math>\chi^2= 3.08; p&lt;0.05</math></i>	0	4

Tabella 1. Outcome neonatale nei due gruppi di studio, confronto circa i danni cerebrali.



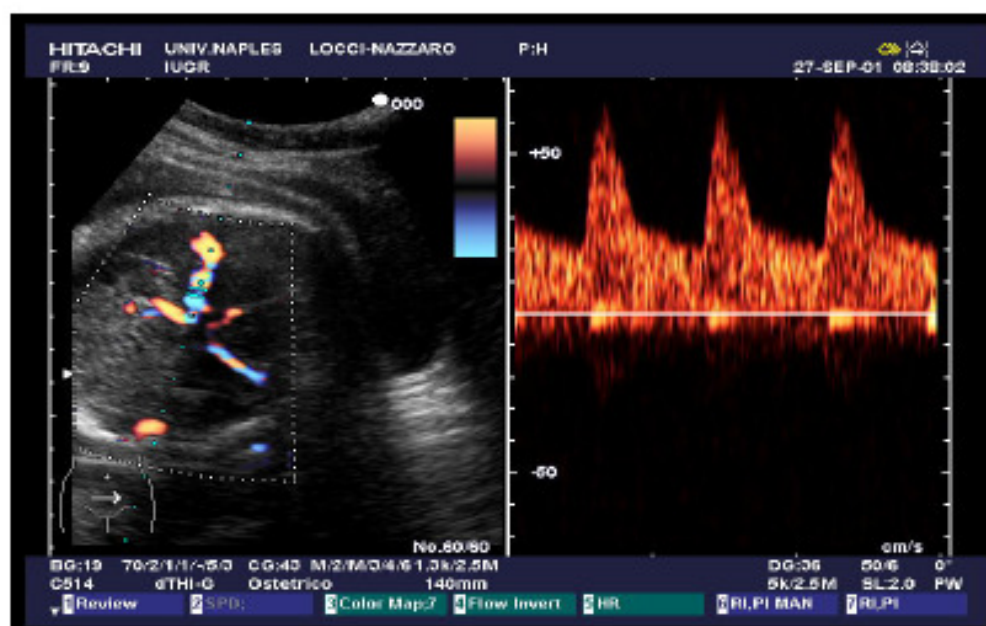


Figura 1. Tratto prossimale M1 dell'arteria cerebrale media con BSE

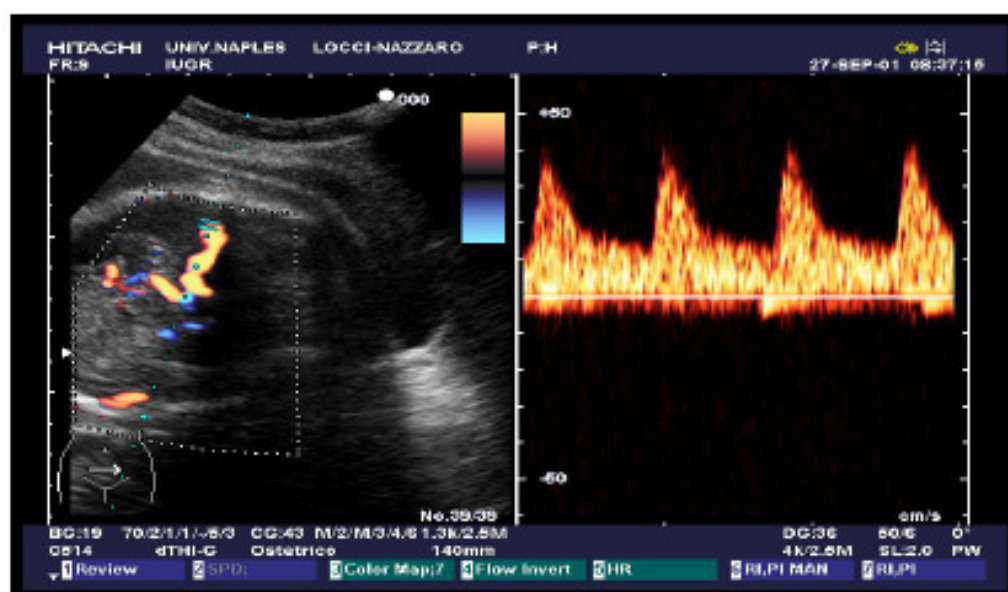


Figura 2. Tratto distale M2 dell'arteria cerebrale media con BSE

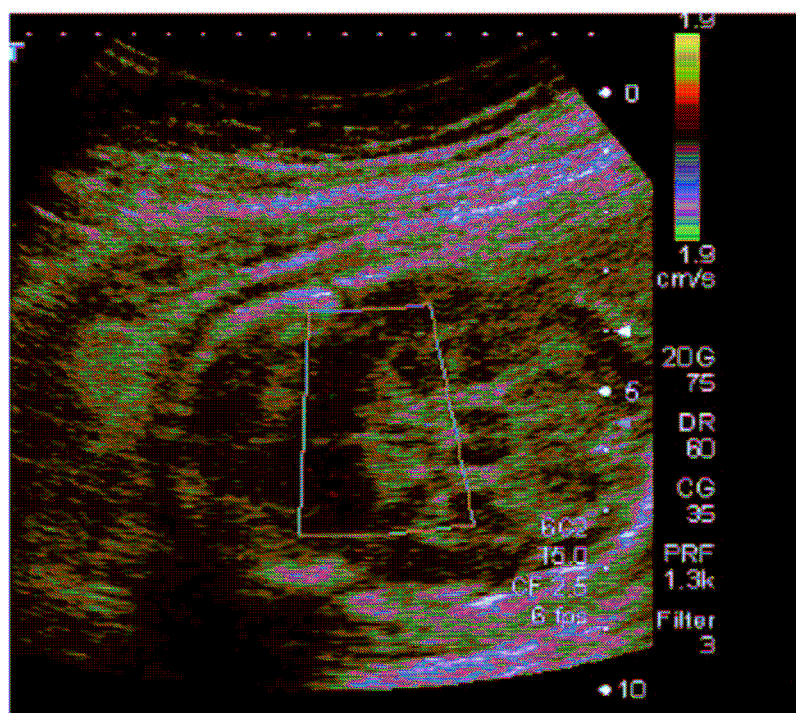


Figura 3. Assenza di BSE

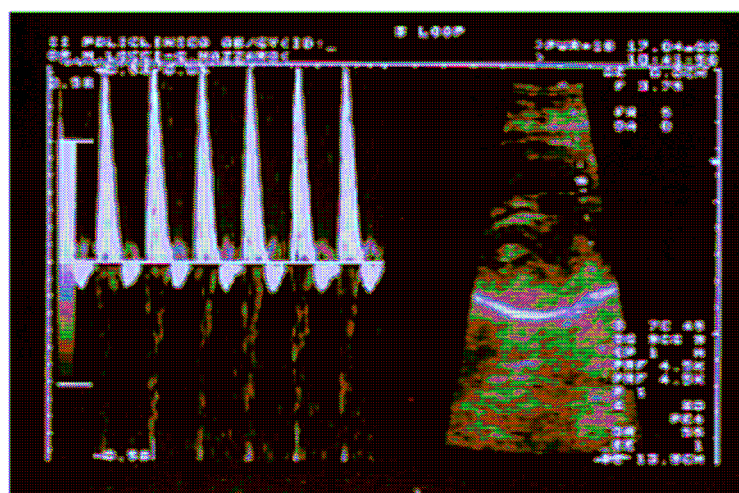


Figura 4. Aumento delle resistenze nel tratto distale M2 dell'arteria cerebrale media.

**Changes prenatal cerebral Doppler flow in fetuses with intrauterine growth restriction and neurological outcome at two years of life.**

LOCCI M., PISATURO M.L., NAZZARO G., PALMIERI T., DE PLACIDO G.

The intra-uterine growth restriction (IUGR) and its consequent morbidity and mortality fetus-neonatal continue to pose a problem of great importance both in terms of diagnosis and for the management, is responsible for an increase from six to ten times the perinatal mortality ; in affected fetuses is also possible to see an increase in morbidity related to prematurity is that the greatest impact in the perinatal period, brain injuries such as severe intraventricular hemorrhage, the leucomalacia, the ipossico-ischemic encephalopathy and various degrees of disability or delay in reaching various stages of psychomotor development.

It's been proven that there is a regionalization of the cerebral circulation in the territories of the two main superficial and deep of median cerebral artery (ACM).

During pregnancy pulsatility's indices tract M1 (initial, championship-level optical chiasma), were lower than those tract M2 (distal part, the championship of the extreme wings of large sfenoid), with statistically significant differences between 26 weeks and 36 weeks. But when it occurs depletion of the mechanisms of compensation, there is damage to brain tissue, which is initially cytotoxic home for the "malfunctioning" of electrolytic pumps that control the transport of membrane, leading to accumulation of water and electrolytes, becomes vasogenic for the damage to the blood-brain barrier and the free passage of macromolecules and substances from the blood to the encephalic parenchyma.

The loss of mechanisms for compensation, following the persistence of the state of hypoxia, determines the activation of the cascade of events vascular, metabolic and biochemical, with release of free radicals, typical of the ischemia severe hypoxia-up process of apoptosis and irreversible neuronal necrosis.

The more experienced neurological damage in fetuses IUGR is secondary to chronic hypoxia, that is perpetuated during pregnancy and during the perinatal period, and that predisposes to ischemia and then to asphyxia, which may be responsible of brain edema plus the delay in growth is accompanied by a high incidence of preterm birth "iatrogenic" with all issues related to these neurological.

*Continue ... pending submission*

## **II Linea di ricerca: Ecografia transvaginale e parto pretermine: gravide “high risk” e tocolisi**

### **Scopo della ricerca**

Validare l'esame ecografico transvaginale nell'identificazione delle pazienti “high risk” per consentire di attuare il più precocemente possibile un' eventuale terapia chirurgica (cerchiaggio cervicale), o più semplicemente una terapia tocolitica e profilassi corticosteroidea, nonché per valutare il tipo di tocolitico da utilizzare ed il management delle gravidanze a rischio di parto pretermine.

## **Risultati II linea di ricerca**

- Atosiban versus Ritodrine used prophylactically with cerclage in ICSI pregnancies to prevent preterm birth in women identified as being at high risk on the basis of transvaginal ultrasound scan

M. LOCCI, G. NAZZARO, A. MERENDA, M. L. PISATURO, P. LAVISCIO, R. POPPITI, M. MIRANDA, A. STILE, G. DE PLACIDO  
Journal of Obstetrics and Gynaecology, July 2006; 26(5): 396 – 401

- Ruolo della terapia di mantenimento con progesterone micronizzato dopo trattamento con atosiban nella prevenzione del parto pretermine : nostra esperienza

MIRANDA M., NAZZARO G., LOCCI M., D'ERRICO L., PALMIERI T., PISATURO M L, DE PLACIDO G.  
AGUI, ROMA 17-18 MAGGIO 2007

- Progesterone micronizzato per via vaginale nella terapia di mantenimento delle gravidanze bigemine a rischio di parto pretermine. nostra esperienza.

PISATURO MARIA LAURA, NAZZARO GIOVANNI, LAVISCIO PAOLA, MERENDA ANTONIETTA, PALMIERI TERESA, LOCCI MARIAVITTORIA, DE PLACIDO GIUSEPPE

I Congresso Nazionale Roma, FIOG 2008



OBSTETRICS

## Atosiban vs ritodrine used prophylactically with cerclage in ICSI pregnancies to prevent pre-term birth in women identified as being at high risk on the basis of transvaginal ultrasound scan

M. LOCCI, G. NAZZARO, A. MERENDA, M. L. PISATURO, P. LAVISCIO, R. POPPITI, M. MIRANDA, A. STILE, & G. DE PLACIDO

University of Naples Federico II, Naples, Italy

### Summary

Our objective was to compare the effectiveness and safety of atosiban and ritodrine, in pregnancies obtained by intracytoplasmic sperm injection (ICSI) undergoing cervical cerclage. Data from a prospective study were compared with those from a retrospective study. Sixteen ICSI pregnant women, 20–24 weeks' gestation and maternal age > 18 years, received atosiban (bolus dose 6.75 mg i.v., followed by 300 µg/min i.v. for 3 h and 100 µg/min i.v. for 45 h). Cervical cerclage was performed 3 h after starting atosiban. The control group (group B) of 16 ICSI pregnant women were matched and received ritodrine hydrochloride (100–350 µg/min) for 48 h. Cervical cerclage was performed after 24 h. Pre-term rupture of membranes occurred within 48 h of cervical cerclage in one woman receiving atosiban and in four women receiving ritodrine. There was no significant difference in terms of pregnancies not delivered at 48 h (short-term tocolysis) and at 7 days (long-term tocolysis). However, there was a significantly higher incidence of maternal tachycardia with ritodrine compared with atosiban ( $p < 0.001$ ). The mean gestational age at delivery was significantly higher for atosiban compared with ritodrine (36 vs 33 weeks;  $p < 0.001$ ). The neonatal outcome was poorer for ritodrine than atosiban, as there were very low birth weight infants ( $p = 0.008$ ), resulting in lower Apgar scores ( $p = 0.005$ ) and there were more neonates requiring a long stay in the neonatal intensive care unit ( $p = 0.005$ ). We conclude that atosiban is associated with a significantly lower incidence of maternal tachycardia and improved neonatal outcome compared with ritodrine.

### Introduction

Pre-term delivery occurs in 8–10% of all births and accounts for approximately 80% of early neonatal morbidity and death (Hall et al. 1997; Lopez-Bernal and Tanby Raja 2000). Extremely pre-term infants are at risk of cerebral palsy and at a later stage behavioural, fine motor and learning difficulties. As a consequence, reducing pre-term birth is a primary goal in perinatal healthcare. Advances in medical treatment have allowed the prolongation of pregnancy in women at risk of early delivery. However, during the last two decades, the number of pregnancies at high risk for pre-term delivery has escalated as a result of the increase in multifetal pregnancies due to *in-vitro* fertilisation programmes.

Multiple pregnancies have premature uterine sensitivity to oxytocin due to uterine overdistention. In addition, pre-term and low birth weight deliveries are more common in singleton pregnancies conceived after ovulation induction and assisted reproductive technology (ART) than in singleton pregnancies conceived spontaneously (Perri et al. 2001). For example, pre-term low birth weight and very low birth weight was increased 1.4–3.5-fold in women who conceived after fertility treatment. These observations

suggest that singleton or multiple pregnancies arising from ART are at high risk of pre-term delivery.

On the basis of these considerations, at-risk pregnancies, such as those resulting from intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI), should be treated to improve pregnancy outcome. Options for prophylaxis include supplemental tocolytic agents, assessment of cervical incompetence and/or short cervix by transvaginal ultrasound and screening for genital tract infections. Of the tocolytic agents currently available, atosiban, an oxytocin antagonist, has been shown to be the most effective and safe (Worldwide Atosiban vs Beta-agonism Study Group 2001; Romero et al. 2000; Valenzuela et al. 2000). Parturition is the consequence of a complex interplay of fetal and maternal factors (Okazaki et al. 1981; Bleasdale et al. 1983; Olson et al. 1983; Warrick et al. 1985; Di Renzo et al. 1984). Cervical incompetence represents one of these factors. The risk of spontaneous pre-term birth proportionally increases with shortening of the cervical length between gestational weeks 16 and 32 (Bibi et al. 1979; Hassan et al. 2000; Macdonald et al. 2001; Guzman et al. 2001). The cervix is found to be dilated and effacing with bulging membranes in the absence of uterine contraction or bleeding. The true incidence of this condition is unknown. The onset of spontaneous pre-term labour

## **RUOLO DELLA TERAPIA DI MANTENIMENTO CON PROGESTERONE MICRONIZZATO DOPO TRATTAMENTO CON ATOSIBAN NELLA PREVENZIONE DEL PARTO PRETERMINE :NOSTRA ESPERIENZA**

Miranda Marilena, Nazzaro Giovanni, Locci Mariavittoria, D'Errico Luigia, Palmieri Teresa, Pisaturo Maria Laura, De Placido Giuseppe.

*Università degli Studi di Napoli "Federico II"*

*Area Funzionale di Chirurgia Ostetrica e Ginecologica, Laparotomia ed Endoscopica, Centro di Sterilità ed Infertilità di Coppia.*

### **Scopo**

Valutare l'efficacia del trattamento con Atosiban associato o meno al progesterone micronizzato per via endovaginale, come terapia di mantenimento, nelle gravidanze singole ad alto rischio di parto pretermine.

### **Materiali e Metodi**

Sono state valutate 44 pazienti primipare con gravidanza singola a rischio di parto pretermine tra 28 e 30 settimane di gestazione. Tutte mostravano attività contrattile uterina regolare ( $> 4$  contrazioni ogni 30 minuti con durata  $> 30$  sec.); lunghezza cervicale compresa tra 10 e 20mm, e/o funneling e membrane integre; assenza di patologie materno-fetali; tampone vaginale negativo. Tutte sono state sottoposte a trattamento con Atosiban secondo i protocolli standard. La lunghezza cervicale è stata nuovamente misurata al termine del trattamento. Successivamente, 22 pazienti ( Gruppo A) sono state sottoposte a terapia di mantenimento con progesterone micronizzato fino alla 37° settimana (200mg/die). Le pazienti non sottoposte a terapia di mantenimento costituivano il Gruppo B. Tutte le pazienti sono state poste a letto fino al parto. Le epoche gestazionali al parto nei due gruppi sono state confrontate col test  $t$  di Student per dati non appaiati.

### **Risultati**

Tutte le pazienti dopo trattamento con Atosiban presentavano recupero della lunghezza cervicale (v.m. 23 mm, range 21-25 mm) e non mostravano evidenza clinica o tocografica di attività contrattile. Il funneling non era più rilevabile. Nel gruppo A l'epoca gestazionale al parto è stata superiore alla 37a settimana (v.m. 37.9 settimane). Nelle pazienti del Gruppo B l'espletamento del parto è avvenuto prima della 37a settimana (v.m. 34.4 settimane), di cui 2 casi a 32.6 e 33.4 settimane per rottura prematura delle membrane. Il  $t$  test per dati non appaiati ha dimostrato una differenza statisticamente significativa tra i 2 gruppi ( $p < 0.05$ ) in termini di settimane al parto.

### **Discussione**

La nostra esperienza ha evidenziato che l'impiego del progesterone micronizzato endovaginale, come terapia di mantenimento, nelle gravidanze con persistente rischio di parto pretermine dopo trattamento con Atosiban, permette di prolungare ulteriormente la durata della gravidanza raggiungendo una epoca gestazionale più idonea a ridurre la mortalità e la morbidità neonatale.

AGUI 2007

## **ROLE OF THERAPY WITH MICRONIZED PROGESTERONE IN CASE OF PERSISTENT RISK OF PRETERM LABOR IN PATIENTS TREATED WITH ATOSIBAN. OUR EXPERIENCE**

Miranda Marilena, Nazzaro Giovanni, Locci Mariavittoria, D'Errico Luigia, Palmieri Teresa, Pisaturo Maria Laura, De Placido Giuseppe.

*University of Naples Federico II. Obstetrical and Gynecological Surgery, Endoscopy. Human Reproduction Lab.*

### **Aim**

To evaluate the efficacy of treatment with Atosiban associated or not to maintenance therapy with micronized progesterone, in singleton pregnancies at high risk of preterm labor.

### **Methods and Materials**

44 primipara singleton pregnant patients at high risk of preterm labor at 28-30 weeks have been evaluated. Patients showed uterine contractions ( > 4 contractions/30 min, duration > 30 sec.); 10 mm < cervical length < 20 mm, with or without funneling and unruptured membranes. No infection at vaginal smear specimen or other feto-maternal pathology. Patients have been submitted to treatment with Atosiban according with standard protocols. Cervical length has been re-measured at the end of the treatment. Vaginal therapy with micronized progesterone has been administered to 22 patients up to the 37<sup>th</sup> week (200 mg/die) (Group A). Patients not submitted to progesterone therapy were the group B. Bed rest has been suggested to all patients. Mean gestational age at delivery in the two groups were compared with unpaired t test.

### **Results**

Mean cervical length after treatment with Atosiban was 23 mm ( range 21-25 mm). No clinical or tocographic evidence of uterine contractility was demonstrable. The funneling sign was absent in all patients. Mean gestational age at delivery was 37.9 weeks in the patients of the Group A. In the Group B the mean gestational age at delivery was 34.4 weeks; two patients respectively delivered at 32.6 and 33.4 weeks for premature rupture of membranes. A statistical significant difference, in terms of mean gestational age at delivery, was found between the two groups (  $p < 0.05$  ).

### **Discussion**

Our data have evidenced that the use of vaginal administration of micronized progesterone, as maintenance therapy, in pregnancies with persistent risk of preterm labor following therapy with Atosiban allows to furtherly prolong pregnancy in order to reach a gestational age adequate to decrease the rate of neonatal mortality and morbidity.

AGUI 2007





# Atti del 1° CONGRESSO NAZIONALE della FEDERAZIONE ITALIANA di OSTETRICIA e GINECOLOGIA

16° CONGRESSO NAZIONALE AGUI  
14° CONGRESSO NAZIONALE A.GI.CO.  
10° CONGRESSO NAZIONALE AGEO

*Roma, 5-7 novembre 2008*

**Relazioni  
Comunicazioni libere  
Poster  
Poster last minute**

Il **Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia**, organo ufficiale della Federazione Italiana di Ostetricia e Ginecologia, è disponibile per la pubblicazione del vostro contributo dagli interventi alle attuali norme editoriali. Chi desidera pubblicare il vostro contributo, può rivolgersi alla Redazione della Rivista: **Redazione "Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia"** CIC Edizioni Internazionali Corso Trieste, 42 - 00185 Roma Tel. 06 8412673 r.a. - Fax 06 8412698

Supplemento al "Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia"  
Vol. XXX - n. 6-7/2008

Direttore Responsabile: **Andrea Salvas**  
Coordinamento Editoriale: **Iole Di Francesco**  
Responsabile Area Pubblicità: **Patrizia Arcangelini**

Autorizzazione Tribunale di Roma n. 17715 del 9-6-1979

© Copyright 2008



**CIC Edizioni Internazionali**  
Corso Trieste, 42 - 00185 Roma  
Tel. 06 8412673 r.a. - Fax 06 8412698  
[www.gruppoic.it/rom](http://www.gruppoic.it/rom)

Stampa: Litografia 79 - Roma

Finito di stampare nel mese di ottobre 2008



**CIC Edizioni Internazionali**



aveva una corionamniosite all'esame istologico della placenta (2/11) e il 36,4% (4/11) ha partorito entro 7 giorni dal ricovero. Nel gruppo di pazienti che hanno partorito prima di 37 settimane di gestazione il 53,8% aveva il test per l'IL-6 positivo (7/13) e il 46,1% è risultata positiva al test per l'phIGFBP-1 (6/13). Nelle pazienti indagate non si è verificato nessun caso di sepsi neonatale e/o di PCR neonatale  $>5$  mg/dl.

**Conclusioni:** La presenza di IL-6 positiva nel secreto cervico-vaginale identifica le pazienti con rischio di parto prematuro. Il test immunocromatografico rapido per il dosaggio semiquantitativo dell'IL-6 umana è di facile esecuzione, ma richiede 20 minuti per la determinazione della concentrazione di IL-6 su secreto cervico-vaginale. Nella nostra casistica il test per l'IL-6 non ha mostrato vantaggi significativi rispetto al test per l'phIGFBP-1. La scarsa numerosità del campione e l'assenza di sepsi neonatali o di indici infiammatori neonatali indicativi di infezione non ci consente di esprimere valutazioni sulla possibile utilità di questo test nell'identificare i casi di parto pretermine maggiormente a rischio per problematiche infettive feto neonatali.

#### CL 24

##### PROGESTERONE MICRONIZZATO PER VIA VAGINALE NELLA TERAPIA DI MANTENIMENTO DELLE GRAVIDANZE BIGEMINE A RISCHIO DI PARTO PRETERMINE. NOSTRA ESPERIENZA

Pisaturo M., Nazzaro G., Laviscio P., Merenda A., Palmieri T., Locci M., De Placido G.

*Dipartimento di Emergenze Ostetriche e Ginecologiche e Medicina della Riproduzione. Centro di Ecografia e Diagnosi Prenatale - Università degli Studi di Napoli Federico II*

**Obiettivi dello studio:** Il 18% delle gravidanze bigemine è il risultato di una tecnica di riproduzione assistita e di queste il 15% esita in un parto pretermine. Il progesterone sembra prevenire il parto pretermine in gravidanze singole con ridotta lunghezza cervicale ma non esistono studi che validino l'utilizzo del progesterone micronizzato per via vaginale nelle gravidanze bigemine. Valutare l'efficacia del progesterone micronizzato per via vaginale nella terapia di mantenimento, in un gruppo di pazienti con gravidanza bigemina da ART a rischio di parto pretermine già trattate, per un solo ciclo, con antagonisti recettoriali dell'ossitocina (Atosiban).

**Materiali:** 36 gravidanze bigemine da ART, sono state sottoposte alla 22aw ad ecografia vaginale per la valutazione della lunghezza della cervice uterina. Le pazienti (pz) con cervicometria  $\leq 22$  mm sono state trattate con Atosiban. La popolazione è stata poi divisa in due gruppi in modo randomizzato: gruppo A, 18 pz sottoposte a terapia di mantenimento con progesterone

micronizzato per via vaginale al dosaggio di 200 mcg/die; gruppo B, 18 pz senza terapia di mantenimento. In tutte è stato effettuato follow up clinico ed ecografico. Sono state confrontate la lunghezza cervicale alla 28a w e l'epoca gestazionale al parto con test-tudent ( $p < 0,05$ ).

**Risultati:** Le pz del gruppo A hanno mostrato una lunghezza cervicale media alla 28a w di 20 mm (18-22 mm), con un'età gestazionale media al parto di 35 w (33-36 w). Nel gruppo B la lunghezza cervicale media alla 28a w di 15 mm (13-16 mm), con un'età gestazionale al parto di 33 w (29-35 w). Per entrambi i parametri la differenza tra i gruppi A e B è risultata statisticamente significativa.

**Conclusioni:** L'alto rischio di parto pretermine nelle gravidanze multiple da ART impone un adeguato trattamento. L'Atosiban riduce il ripening cervicale e nelle gravidanze bigemine, in cui trova in parte controindicazione l'uso di altri tocolitici, rappresenta il trattamento di scelta. Studi recenti dimostrano come l'uso del progesterone per via vaginale, nelle pz con ridotta cervicometria, sia associato ad una significativa riduzione delle nascite pretermine nelle gravidanze singole. Il nostro lavoro, seppur limitato nel numero dei casi, sembra giustificare l'utilizzo di questo tocolitico anche nelle gravidanze bigemine come terapia di mantenimento.

#### CL 25

##### MODALITÀ DI PARTO E OUTCOME PERINATALE NEI GRANDI PREMATURI

Elisa M.<sup>1</sup>, Arcangeli T.<sup>1</sup>, Radice D.<sup>1</sup>, Guasina F.<sup>1</sup>, Stella M.<sup>2</sup>, Alessandrini R.<sup>2</sup>, Pisu G.<sup>1</sup>, Ghi T.<sup>2</sup>, Pelusi G.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Ginecologia ed Ostetricia - <sup>2</sup>Dipartimento di Pediatria - Bologna

**Obiettivi dello studio:** Analizzare l'outcome perinatale in base alla modalità di parto in una serie di neonati severamente prematuri nati dopo inizio spontaneo del travaglio di parto.

**Materiali:** Sono stati retrospettivamente raccolti dagli archivi del nostro Ospedale Universitario i parti verificatisi dopo inizio spontaneo del travaglio tra 25+0 and 32+6 settimane di età gestazionale.

Sono stati esclusi dal gruppo di studio tutti i casi con una delle seguenti condizioni: morte endouterina del feto, evidenza di malformazioni e/o patologie congenite, gravidanze multiple, peso neonatale sotto il 10th percentile per età gestazionale, sanguinamento vaginale da distacco intempestivo di placenta normalmente inserita o placenta previa, preesistente patologia materna, disturbi ipertensivi della gravidanza, rottura prematura delle membrane, distress fetale al CTG. Per ogni neonato sono state riportate le seguenti variabili alla dimissione e paragonate secondo la modalità di parto, taglio ce-

### **III Linea di ricerca: Ecografia transvaginale nella diagnostica ginecologica**

#### **Scopo della ricerca**

Valutare il contributo dell'ecografia transvaginale, associato e non all'utilizzo dei mezzi di contrasto ecografici di II generazione, nello studio della patologia neoplastica della cervice uterina nonché nel monitoraggio endometriale dei trattamenti farmacologici in pre e post-menopausa.

### **Risultati III linea di ricerca**

- Ecografia trans vaginale ed il cervico carcinoma

NAZZARO G., PISATURO ML., LOCCI M, DE PLACIDO G.

IN “ECOGRAFIA TRANSVAGINALE” E.L.I. MEDICA EDITORE  
2007

- Use of SonoVue in the study of cervical cancer: Our experience

NAZZARO G., PISATURO M.L., MIRANDA M., D’AMBRA A. AND  
LOCCI M.

ISUOG.18TH WORLD CONGRESS ON ULTRASOUND IN  
OBSTETRICS AND GYNECOLOGY, 24-28 AUGUST 2008, CHICAGO  
USA

- Monitoraggio endometriale e trattamenti terapeutici in pre e post  
menopausa

PISATURO ML.,NAZZARO G., D’AMBRA A., LOCCI M.

IN “ECOGRAFIA TRANSVAGINALE” E.L.I. MEDICA EDITORE  
2007



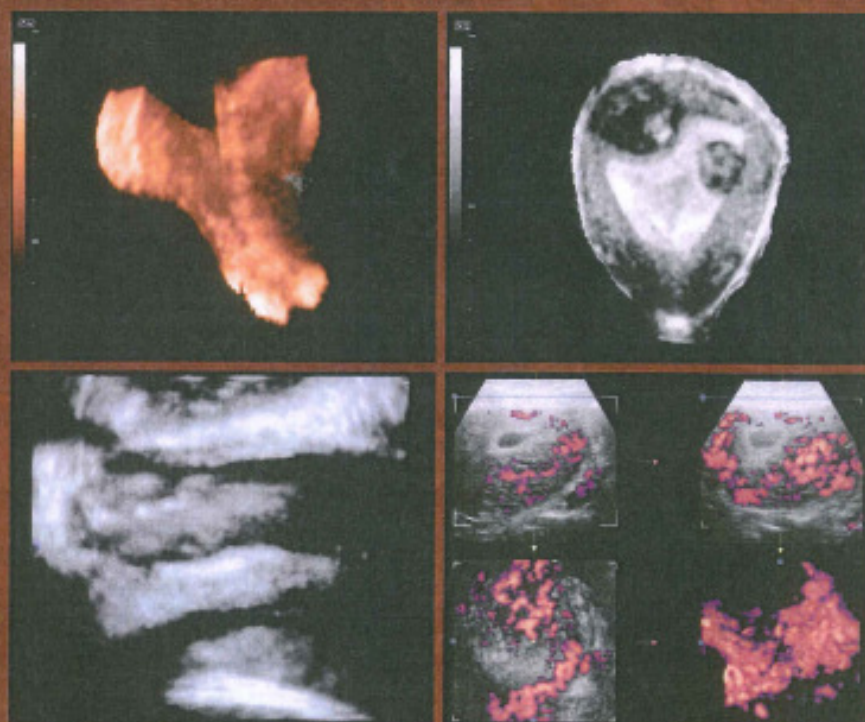
Giovanni Nazzaro

Mariavittoria Locci

Giuseppe De Placido

# ECOGRAFIA TRANSVAGINALE

Arduini D.  
Bocchi C.  
Clerici G.  
Colacurci N.  
Di Carlo C.  
Di Renzo G.C.  
Exacoustos C.  
Ferrazzi E.  
Frusca T.  
Laviscio P.  
Merenda A.  
Miranda M.  
Pisaturo M.L.  
Poppiti R.  
Rizzo G.  
Romanini E.  
Severi F.M.  
Testa A.  
Torcia F.



Presentazione di  
**Domenico Arduini**



E.L.I. MEDICA

## ECOGRAFIA TRANSVAGINALE E CANCRO DELLA CERVICE UTERINA

G. Nazzaro, M.L. Pisaturo, M. Locci, G. De Placido

### Introduzione

Il cervicocarcinoma è una neoplasia che si manifesta con 500.000 nuovi casi ogni anno di cui 250.000 con esito fatale. Negli ultimi decenni la sua incidenza si è ridotta del 50% grazie soprattutto alla campagna di prevenzione secondaria attuata in tutti i paesi; nei prossimi anni ne è prevista un'ulteriore riduzione grazie all'attuazione di programmi di vaccinazione, nelle fasce di età a rischio, nei confronti del Papilloma virus (HPV).

L'ecografia transvaginale si è inserita come importante metodica diagnostica nel carcinoma della cervice; l'introduzione di moderni mezzi di contrasto ecografici la potrebbero rendere, inoltre, di ausilio anche nella fase di stadiazione.

Il volume tumorale e l'interessamento linfonodale, rappresentano i principali fattori di prognosi. Altri fattori prognostici sono rappresentati dall'istotipo e dal grado di differenziazione cellulare (grading). Il grado di neoangiogenesi, la diffusione neoplastica negli spazi capillari simili, la percentuale di stroma cervicale invaso, lo stato dei margini di resezione, l'estensione al corpo uterino e alla vagina, l'interessamento della vescica o del retto, sono tutti parametri di cui tener conto ai fini prognostici e terapeutici. Considerate tali caratteristiche ed il miglioramento delle sonde endovaginali, l'iter diagnostico di tale patologia non dovrebbe prescindere da un attento esame ecografico endovaginale.

### Ecografia transvaginale e cervico-carcinoma

I quadri ecografici caratteristici di patologia cervicale maligna sono estremamente eterogenei e vanno differenziati dalla patologia cervicale benigna.

L'ecografia transvaginale mostra differente sensibilità e specificità rispetto alle diverse lesioni benigne della cervice (tab. 8.1).

PATOLOGIA	sensibilità	specificità	vpp	vpn
cervicite	80%	95%	46%	98%
mioma intracervicale	95%	100%	99%	100%
polipo cervicale	92%	99%	92%	99%
cisti di naboth	98%	100%	100%	99%
neoplasia maligna	81%	96%	91%	98%

Tab. 8.1 Sensibilità e specificità dell'ecografia transvaginale nelle patologie cervicali.

All'esame transvaginale è importante definire una eventuale alterazione dell'ecolinea endocervicale. La massa tumorale può presentarsi come formazione ipoecogena a margini frastagliati o formazione ad ecogenicità mista che può alterare l'angolazione della cervice (figg. 8.1, 8.2).



Fig. 8.1 Cancro della cervice uterina. Scansione longitudinale dell'utero in cui si osserva una lesione a carico della cervice a margini irregolari, ad ecogenicità mista che altera il profilo dell'organo.



---

# ULTRASOUND

## in Obstetrics & Gynecology

---

Abstracts of the 18th World Congress  
on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology  
24–28 August 2008, Chicago, USA

---

### CONGRESS ORGANIZER

The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology

### CONGRESS CHAIRMEN

*Lawrence Platt*

---

### LOCAL ORGANIZING COMMITTEE

*Jacques Abramowicz  
Alfred Abuhamad  
Ahmet Baschat  
Beryl Benacerraf  
Greggory DeVore*

*Joshua Copel  
Steven Goldstein  
David Nyberg  
Ilan Timor-Tritsch*

---

### ISUOG BOARD

**President**  
*Kurt Hecher*

**President Elect**  
*Gianluigi Pilu*

**Past President**  
*Lawrence Platt*

**Board Members**  
*Alfred Abuhamad  
Ahmet Baschat  
Tom Bourne  
Pavel Calda  
Rabih Chaoui  
Alain Gagnon  
Eduard Gratacós  
Andrew Ngu  
Kypros Nicolaides*

**Treasurer**  
*Joshua Copel*

**Secretary**  
*Ann Tabor*

*David Nyberg  
Dario Paladini  
Dirk Timmerman  
Boris Tutschek  
Yves Ville  
Simcha Yagel*

**Executive Director**  
*Sarah Johnson*

---

### ISUOG SCIENTIFIC COMMITTEE

*Ahmet Baschat  
Beryl Benacerraf  
Caterina Bilardo  
Tom Bourne  
Enrico M. Ferrazzi  
Steven Goldstein  
Karel Maršál  
Kypros Nicolaides*

*Aris Papageorghiou  
Lawrence Platt  
Baskaran Thilaganathan  
Dirk Timmerman  
Lil Valentin  
Yves Ville  
Simcha Yagel*

**Results:** The presence of a notch in the Doppler shift spectrum was significantly more common in extraovarian than ovarian masses ( $P < 0.0001$ ). Notches were particularly common in tubal lesions and tubo-ovarian abscesses (51% and 68%), less common in peritoneal and paraovarian cysts (29% and 15%) and least common in ovarian lesions (3%). Multivariate logistic regression showed that extraovarian origin of a mass was the only variable to explain the presence of a notch in the Doppler shift spectrum of tumor vessels.

**Conclusions:** Even though the presence of a notch in the Doppler shift spectrum cannot conclusively distinguish between ovarian and extraovarian adnexal lesions, or between lesions involving or not involving the tube, assessing Doppler shift spectra for the presence of a notch may contribute useful diagnostic information in cases where the ultrasound examiner is uncertain about the diagnosis.

**P46.04**  
Characterization of benign and malignant solid breast masses in harmonic 3D power Doppler imaging

Y. H. Hsiao<sup>1</sup>, D. R. Chen<sup>2</sup>, S. J. Kuo<sup>3</sup>, S. T. Chen<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Changhua Christian Hospital, Changhua, Taiwan, <sup>2</sup>Department of Medical Research, Changhua Christian Hospital, Changhua, Taiwan, <sup>3</sup>Comprehensive Breast Cancer Center, Changhua Christian Hospital, Changhua, Taiwan

**Purpose:** The authors assessed the characteristics of benign and malignant solid breast tumors in harmonic three-dimensional (3D) power Doppler imaging and proposed decision models to classify benign and malignant breast tumors.

**Materials and methods:** A total of 86 malignant and 97 benign harmonic 3D power Doppler US images were analyzed. All the harmonic 3D power Doppler images were obtained using a Voluson730 US system (GE Healthcare, Zipf, Austria) equipped with a RSP 6-12 transducer and tissue harmonic imaging modalities. Imaging analysis was performed using the Virtual Organ Computer-aided Analysis (VOCAL)-imaging program. Histogram indices, the vascularization index (VI), flow index (FI) and vascularization-flow index (VFI), were calculated for the intra-tumor and for shells with an outside thickness of 3 mm surrounding the breast tumors. The receiver operating characteristic (ROC) curves were calculated to estimate the diagnostic performances.

**Results:** The results revealed that the choice of decision model comprised the parameters of patient age, intra-tumor VI, and tumor volume to classify benign and malignant breast tumors. The area under the ROC curve (AUC) was 0.910, accuracy was 81.4%, and sensitivity and specificity were 81.4% and 81.4%, respectively. The parameter intra-tumor VI was the choice for all of the histogram indices in differentiating between malignant and benign lesions.

**Conclusion:** The decision model, which was composed of patient age, tumor volume and intra-tumor VI, and a cut-off value for intra-tumor VI at the upper end of patient age and tumor volume, was recommended in clinical application. **Key words:** harmonic three-dimensional power Doppler, vascularization index, flow index, vascularization-flow index.

**P46.05**  
The sonographic detection of adenomyosis in patients with endometrial ablation failure

R. F. Adreotti<sup>1</sup>, L. K. Knoepf<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Radiology, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, United States, <sup>2</sup>Obstetrics, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, United States

**Objective:** This is a descriptive study of sonographic findings of adenomyosis pre- and postoperatively in patients who fail endometrial ablation.

**Study Design:** This is a retrospective review of patients who underwent endometrial ablation for abnormal uterine bleeding and pre-operative pelvic sonography for assessment of symptoms. Twenty-two patients were selected who returned post-operatively for repeat ultrasound to assess clinical symptoms. Comparative images and pathology from patients requiring hysterectomy were reviewed. A descriptive analysis was then conducted.

**Results:** The most common pre-ablation symptom was bleeding (95%), but 55% of patients returned with pain, on average, 12 months post-procedure. Preoperative ultrasound revealed heterogeneous myometrium 59% of the time, and postablation imaging confirmed a change in myometrial consistency 86% of the time, with 52% notable for myometrial striations. On sonography, 17 of 22 patients had findings consistent with adenomyosis, and 76% showed radiological progression of the disease. Eleven patients underwent definitive surgical management with hysterectomy, and five of these specimens were pathologically confirmed adenomyosis.

**Conclusions:** The failure rate of endometrial ablation as a treatment for abnormal uterine bleeding may increase in the setting of adenomyosis and, in fact, may exacerbate the disease process. Most patients presenting with gynecologic complaints undergo pelvic ultrasound for radiologic assessment due to accessibility, cost effectiveness, and precision in imaging pelvic architecture. Our study provides preliminary data suggesting the utility of sonography in documenting the progression of adenomyosis. Thus, it may be valuable as a screening tool to assess subjects preoperatively and assist physicians in identifying a group of patients who may be at higher risk for failing ablation. Larger cohort studies are needed to further assess the significance of these initial results.

**P46.06**  
Use of SonoVue in the study of cervical cancer: Our experience

G. Nazzaro, M. L. Pisaturo, M. Miranda, A. D'Ambrò, M. Locci

University of Naples "Federico II", Naples, Italy

Transvaginal ultrasound color/power Doppler (CFM/PWR) allows non-invasive study of vascularity of the cervical cancer. Transvaginal ultrasound (TVU) with intravenous injection of a 2<sup>nd</sup> generation contrast medium SonoVue® seems to improve the study of such lesions. We report our experience on the use of SonoVue in the study of tumoral cervical pathology.

**Methods:** From Jan. to Nov. 2007 5 patients with histological diagnosis of cervical carcinoma have been subjected to TVU (Technos MPX). We have evaluated: lesion volume, margins, extension to the channel, degree of vascularization, by color flow mapping/power Doppler (CFM/PWR). Lesions were further evaluated by SonoVue® contrast medium and Contrast Tuned Imaging, Esaote technology. All patients underwent surgical staging and histological examination was performed.

**Results:** In 3 cases, TVU showed lesions < 4 cm wide, without extension to the cervical channel; CFM/PWR showed intense vascularization. Post-SonoVue injection evaluation showed enhancement of the vascularization if compared with standard CFM/PWR, with precise and accurate definition of the lesions. Histological examination showed a IB stage carcinoma. In 2 cases TVU showed a lesion larger than 4 cm, infiltrating the cervical channel with intense vascularization. Analysis of the lesion after SonoVue injection showed good definition of margins, and no infiltration of the parametrium. Postsurgical staging showed IIA stage carcinoma in both cases. In all five cases, CFM/PWR showed intense vascularization without differentiating the lesions. Conversely, SonoVue has shown appreciable differences between IB and IIA.

**Conclusions:** Our experience shows that SonoVue, in the study of cervical cancer, seems to improve definition of the margins of invasion. Further studies are needed to allow a quantitative evaluation of the overall performance of SonoVue in characterizing the disease and in predicting the extension of the tumor.



## MONITORAGGIO ENDOMETRIALE E TRATTAMENTI TERAPEUTICI IN PRE E POST MENOPAUSA

M.L. Pisaturo, A. Merenda, M. Locci, G. Nazzaro, G. De Placido

### Ecografia transvaginale e misurazione dello spessore endometriale

La metodica ecografica transvaginale viene utilizzata routinariamente da molti anni per lo studio dello spessore endometriale nelle pazienti con "bleeding" in post menopausa, in donne sottoposte a terapia ormonale sostitutiva (HRT), nelle pazienti con disordini mestruali, in donne sottoposte ad induzione dell'ovulazione o comunque a trattamenti per l'infertilità. L'ecografia transvaginale trova oggi anche impiego nel monitoraggio dei trattamenti terapeutici che potenzialmente possono modificare il pattern endometriale. Diversi autori, confrontando l'accuratezza della misurazione ecografica transvaginale dello spessore endometriale con i successivi rilievi anatomico patologici, riportano una buona concordanza ( $\leq 2$  mm) tra i due dati. L'accuratezza di tale misurazione risente delle modalità con cui essa viene effettuata; infatti, per la riproducibilità del dato, la misurazione dovrebbe essere effettuata sul piano longitudinale uterino ad un centimetro dall'interfaccia endometrio-miometrio al fondo, includente la base dello strato iperecogeno dell'endometrio posteriormente (bright echo) e la base dello strato iperecogeno dell'endometrio anteriormente (fig. 15.1); in caso di ecolinea endometriale irregolare, la misurazione andrebbe effettuata a livello della rima nella zona di maggior spessore (thickest).

In letteratura è riportata una sovrastima dello spessore endometriale in caso di endometrio molto sottile probabilmente per l'utilizzo rispetto a questo di cursori relativamente larghi, per la naturale tendenza dell'operatore a misurare il più esternamente possibile e perché anche un minimo movimento del cursore può comportare una significativa differenza nella misurazione. La

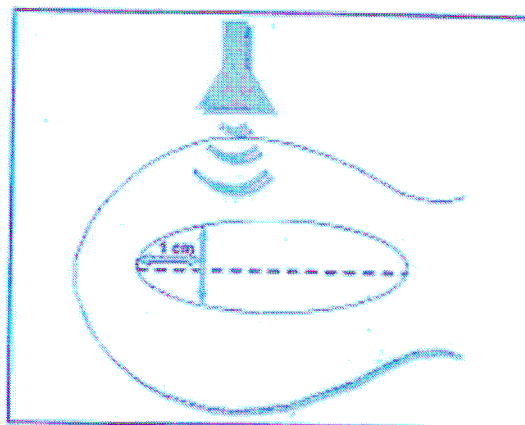


Fig. 15.1 Requisiti per ottenere una misurazione accurata: piano longitudinale-ecolinea endometriale ben visibile-angolo di insonazione 90°-1 cm dall'interfaccia miometrio-endometrio al fondo.

variabilità interosservatore e l'utilizzo di diverse apparecchiature ecografiche hanno un ruolo più marginale anche se non trascurabile. Rilevanti risultano invece essere le variazioni della misurazione dello spessore legate alle variazioni dell'angolo di insonazione dell'ecolinea endometriale; per una misurazione standardizzata sarebbe opportuno insonare perpendicolarmente a 90 gradi l'endometrio. Breitkopf DM et al in uno studio pubblicato nel 2005 su American Journal of Obstetric and Gynecology, confrontando ginecologi "lower level residents" ed "upper level residents" nella corretta misurazione dello spessore endometriale transvaginale, riporta una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi, sottolineando come vi sia una reale iniziale difficoltà nell'ottenere una misurazione corretta dello spessore, soprattutto per errori legati ad un non corretto piano di scansione. L'American Institute of Ultrasound in Medicine richiede agli operatori uno specifico numero di esami effet-

## **Discussione**

La tecnica ecografica applicata alla branca ostetrico ginecologica negli ultimi 30 anni, dai suoi primi utilizzi, ha determinato rivoluzionari cambiamenti nell'approccio alla fisiopatologia in tale campo. Il passaggio dall' M-mode al B-mode ha consentito non solo all'operatore esperto, ma ai più, di poter godere di tale importante ausilio diagnostico strumentale. Mai Christian Doppler che nel 1842 descrisse nel suo libro "Über das farbige Licht der Doppelsterne" il fenomeno dell'effetto Doppler avrebbe potuto immaginare che, due secoli dopo, l'applicazione delle sue teorie avrebbe consentito lo studio della fisiopatologia placentare e delle condizioni emodinamiche materne e fetali. L'applicazione del Doppler all'ecografia in ostetricia ha permesso di cogliere precocemente i segni della compromissione fetale in utero, modificando, di conseguenza il management delle gravidanze. Si è passati dagli studi di F. Manning sul profilo biofisico fetale alla possibilità di cogliere, con la valutazione flussimetrica Doppler dei distretti fetali, i primi segnali di adattamento in utero ad uno "stress" placentare. Da tutto ciò ne è derivata una drastica riduzione della mortalità intrauterina, nonché una riduzione seppur minore della morbilità, conquiste queste dell'ostetricia moderna.

Gli studi di flussimetria cerebrale fetale che in questa tesi hanno trovato spazio sono sempre più protesi a portare avanti quel progetto ambizioso di salvaguardia del cervello fetale che rappresenta la vera finalità della medicina perinatale.

In Germania, quando negli anni '80 venivano create le prime sonde ecografiche transvaginali, se ne immaginava un utilizzo "tutto ginecologico", in quanto queste consentivano un approccio più diretto alla sfera genitale interna femminile. Oggi, l'esame ecografico transvaginale sta

ritagliandosi un suo spazio importante anche in ostetricia; il Preterm Prediction study group del “The National institute of Child health and Human Development Maternal- Fetal Medicine Units Network” americano sin dalla fine degli anni '90 ha iniziato a pubblicare i risultati di diversi trials su importanti strategie di predizione e quindi di prevenzione del parto pretermine, su indicatori primari e secondari. Questi studi hanno conferito un ruolo alla valutazione ecografica transvaginale della lunghezza del collo dell'utero alla diverse settimane di gestazione nella predizione della nascita pretermine; l'esame ecografico ha, pertanto, trovato una sua spendibilità anche in termini di efficacia e follow-up della terapia tocolitica messa in atto nella minaccia di parto pretermine.

In ginecologia, l'ecografia transvaginale, strumento fondamentale nel primo approccio alla sfera genitale interna, oggi trova spazio soprattutto nella diagnostica oncologica. Nello studio della patologia annessiale è di fondamentale ausilio, sia nello screening che nella caratterizzazione della patologia neoplastica. Per ciò che concerne lo screening dei tumori dell'endometrio soprattutto in post-menopausa, rappresenta il “gold standard” tra le metodiche strumentali; il suo utilizzo nella fase pre/post-chirurgica stadiativa è ancora controverso. Negli ultimi anni sono stati introdotti i mezzi di contrasto ecografici per aumentare sensibilità e specificità della tecnica in ginecologia oncologica, ma il reale contributo di questi è dibattuto; sebbene trovino spazio in gastroenterologia ed in cardiologia, in ginecologia stentano a “decollare”. Tra le linee di ricerca riportate in questa tesi la sperimentazione dei mezzi di contrasto ecografici nello studio della patologia tumorale del collo dell'utero ha dato risultati non univoci. Sicuramente un maggior numero di casi, ottenibile solo con studi multicentrici, potrebbe validare l'utilizzo dei mezzi di contrasto ecografici nella fase stadiativa prechirurgica di neoplasie quali il

cervicocarcinoma. Le prospettive sono tante. In pochi anni l'ecografia ha guadagnato nuovi spazi e nuovi "piani", basti pensare alle nuove sonde volumetriche che ci consentono di avere immagini tri e quadridimensionali, ma tante sono ancora le sue potenzialità e questo non solo a detta di chi di questa tecnica se ne è appassionato.

## **Bibliografia**

### Bibliografia I linea di ricerca

1.ACOG practice bulletin. Intrauterine growth restriction.

IntJGynecObstet2001;72:85-96

2.Baschat A.A. et al.The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. Ultrasound Obstet.Gynecol.2001.18,2:571-77

3.Baschat AA, Gembruch U, Viscardi RM, Gortner L, Harman CR.

Antenatal prediction of intraventricular hemorrhage in fetal growth restriction: what is the role of Doppler?

Ultrasound Obstet Gynecol. 2002 Apr;19(4):334-9.

4. Di Renzo Gc et al.: The role of Doppler technology in the evaluation of fetal hypoxia. Early Human Develop; 29, 259-267, 1992.

5.Dubiel M et al. Evaluation of fetal circulation redistribution in pregnancies with absent or reversed diastolic flow in the umbilical artery.

Early Human Development 71 (2003) 149–156.

6.Durfee SM, Kim FM, Benson CB.

Postnatal outcome of fetuses with the prenatal diagnosis of asymmetric hydrocephalus.

J Ultrasound Med. 2001 Mar;20(3):263-8.

7. Ferrazzi E. et al. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth restricted fetus.

Ultrasound Obstet. Gynecol. 2002; 19, 2: 140-46.

8. Habek D, Jugović D, Hodek B, Herman R, Maticević A, Habek JC, Pisl Z, Salihagić A.

Fetal biophysical profile and cerebro-umbilical ratio in assessment of brain damage in growth restricted fetuses.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004 May 10; 114(1): 29-34.

9. Harrington K. et al. Changes observed in Doppler studies of the fetal circulation in pregnancies complicated by pre-eclampsia or the delivery of a small for gestational age baby, I: cross sectional analysis.

Ultrasound Obstet. Gynecol. 1995; 6: 19-28

10. Harrington K, Cooper D, Lees C, Hecher K, Campbell S. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption, or delivery of a small-for-gestational age baby. Ultrasound Obstet

Gynecol 1996; 7: 182-8

11. HersHKovitz R, Kingdom JC, Geary M, Rodeck CH. Fetal cerebral blood flow redistribution in late gestation: identification of compromise in small fetuses with normal umbilical artery Doppler. Ultrasound Obstet Gynecol 2000; 15: 209-12

12.Korszun P. et al. Fetal superior mesenteric artery blood flow velocimetry in normal and high-risk pregnancy.

J Perinat Med. 2002;30(3):235-41

13.Kinzler WL, Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. The effects of labor on infant mortality among small-for-gestational-age infants in the USA. J Matern Fetal Neonatal Med 2002;12:201

14.Gilbert R.D.Response to acute hypoxia in cerebral vessels.J Develop Physiol,1990,12:320-26

15. Larroche IC: The cerebral nervous system in wiggle swarth IC, D Singer: textbook of fetal and perinatal pathology. Oxford, Blackwell Scientific Publication; 775-834, 1981.

16. Locci M., Nazzaro G., et al.: Fetal cerebral haemodynamic adaptation: a progressive mechanism? Pulsed and color Doppler evaluation. J Perinat Med 20; 337-343, 1992

17. Locci M., Nazzaro G., et al.: Correlation of Doppler and placental immunohistochemical features in normal and intrauterine growth-retarded fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol 3, 240-245, 1993.

18. Locci M., Nazzaro G., et al.: Regional response to hypoxemia and hypercapnia in the fetal human brain: Doppler study of different tracts of the middle cerebral artery. J Matern Fet Invest; 6: 214-218, 1996.

19. Litt R, Armon Y, Seidman DS, Yafe H, Gale R. The effect of mode of delivery on long-term outcome of very low birthweight infants. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1993;52:5–10

20. M. Locci, G. Nazzaro, M.L. Pisaturo, M.Miranda  
Taglio cesareo nei feti con restrizione della crescita. Atti del congresso Il parto oggi. Napoli, gennaio 2006

21. Mandruzzato GP, Meir YJ, Maso G, Conoscenti G, Rustico MA.  
Monitoring the IUGR fetus. J Perinat Med 2003;31:399-407

22. M.Miranda, Nazzaro G., De Placido G., M.L. Pisaturo, Vallone R.,  
Palmieri T., D'Errico L., Locci M.  
Flussimetria Doppler dell'arteria cerebrale media nella prevenzione del danno cerebrale ipossico fetale. IV Training of Obstetric and Gynecology Ultrasound. Napoli, 30 maggio – 1 giugno 2007

23. Neilson J.P., Alfirevic Z. Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies (Cochrane Review). In The Cochrane Library , Issue 2. Oxford :Update software ,2002

24. Mac Lennon, Bakketeig L. A template for defining a casual relation between acute intrapartum events and cerebralpalsy: international consensus statement. BMJ.1999O;319:1054-9.

25. Mari G. et al. Blood flow velocity waveforms of the abdominal arteries in appropriate- and small for gestazinal age fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol 6, 15-18, 1995.



26.National collaborating centre for women's and children's health. Caesarean section. Clinical guideline. London, UK: RCOG Press; 2004

27.Neilson J.P.,Alfirevic Z. Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies (Cochrane Review).In The Cochrane Library, Issue 2.Oxford :Update software ,2002

28. Prechtl H.F.R.: Qualitative changes of spontaneous movements in fetus and preterm infant are a marker of neurological disfunction .  
Early Human Dev.,1990,23:151-8

29. Prechtl H.F.R.: Is neurological assessment of the fetus possible?  
Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.1997.75:81-15.

30. Restriction Intervention Trial (GRIT) study group.Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial.  
Lancet 2004.364.513-20

31.Robel-Tillig E et al. Postnatal intestinal disturbances in small-for-gestational-age premature infants after prenatal haemodynamic disturbances.  
Acta Pediatr 2000;89(3):324-30

32.Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and management of the small for gestational age fetus. London, UK: RCOG; 2002

33.SaPeRiDoc,Centro di documentazione sulla salute Perinatale e Riproduttiva.2004 Il taglio cesareo elettivo nel Ritardo di crescita intrauterino (IUGR).

34. Slee J, Knowles S, Goldblatt J.

Siblings with a syndrome of hydrocephalus with patent aqueduct, growth retardation and associated anomalies.

Clin Dysmorphol. 1999 Jan;8(1):11-4.

35.Westgren M, Dolfin T, Halperin M, Milligan J, Shennan A, Svenningsen NW, Ingemarsson I. Mode of delivery in the low birth weight fetus. Delivery by cesarean section independent of fetal lie versus vaginal delivery in vertex presentation. A study with long-term follow-up. Acta Obstet Gynecol Scand 1985;64:51-7

36.Wladimiroff J.W. Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in the human fetus.

Br J Obstet Gynaecol. 1986 May;93(5):471-5.

## Bibliografia II linea di ricerca

1. Ables AZ, Romero AM, Chauhan SP: Use of calcium Channel Antagonists for preterm labour. *Obstet Gynecol Clin North Am* 32 (2005) 519.
2. Akerlud M. Targeting the oxytocin receptor to relax the myometrium. *Expert Opin Ther Targets*. 2006 Jun; 10 (3):423-7.
3. Anotayanonth S, Subhedar NV, Garner P, et al. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 4 2004; CD004352.
4. Caritis S. Adverse effects of tocolytic therapy. *BJOG* 2005 Mar;112 Suppl 1:74-8.
5. Caritis SN, Venkataramanan R, Darby MJ, et al. Pharmacokinetics of ritodrine administered intravenously: Recommendations for changes in the current regimen. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:429.
6. Chalmers B. Psychological factors and obstetrics complications. *Psychol Med* 1983; 13: 333-339
7. Crowely PA. Antenatal corticosteroids therapy: a metanalysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 322.
8. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Review, The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update software.*

9.Di Renzo GC, De Domenico P, Iacobelli P, et al. Management della minaccia di parto pretermine. Ginecologia ed Ostetricia. Verduci editore 2005.

10.Fujita MM, Brizot Mde L, Liao AW, Bernáth T, Cury L, Neto JD, Zugaib M.

Reference range for cervical length in twin pregnancies.

Acta Obstet Gynecol Scand. 2002 Sep;81(9):856-9.

11.Grether JK, Hoogstrate J, Selvin S, et al. Magnesium sulfate tocolysis and risk of spastic cerebral palsy in premature children born to woman without preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2000;183:717.

12.Lamont RF. The development and introduction of anti-oxytocic tocolytics. BJOG 2003 APR; 110 Suppl 20:108-12.

13.Kramer M.S., Goulet L., Lyndon J. Socio-economics disparities in preterm birth: causal pathways and mechanisms. Peadiat Perinat Epidemiol 2001; 15: 104-123

14.Honest H, Bachmann LM, Gupta JK, et al. Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: systemic review, BMJ 2002; 325:301-10. Honest H, Bachmann LM, Coomarasamy A, et al. Accuracy of cervical transvaginal sonography in predicting preterm birth: a systemic review, Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 2:305-22

15.Moutquin J.M. Socio-economic and psychosocial factors in the management and

prevention of preterm labour. BJOG 2003; 110: 56-60

16. Makrides M, Crowthr CA. Magnesium supplementation in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2001;4:CD000937.

17. Moutquin JM, Sherman D, Cohen H, et al . Double blind, randomised, controlled trial of atosiban and ritidine in the treatment of preterm labour:A multicenter effectiveness and safety study. Am J Obstet Gynecol 2000; 182:1191.

18. Parker J.D, Schoendorf K.C, Kiely J.L. Associations between measures of socio-economic status and low birthweight, small for gestational age and premature delivery in the United States. Ann Epidemiol 1994; 4: 271-278K

19. Peacock J.L., Bland M.J., Anderson H.R. Preterm delivery: effects of socioeconomic factors, psychological stress, smoking, alcohol, and caffeine. BMJ 1995; 311: 531-536

20. Perri T, Chen R, Yoeli R, Merlob P, Orvieto R, Shalev Y, Ben-Rafael Z, Bar-Hava I.

Are singleton assisted reproductive technology pregnancies at risk of prematurity?

J Assist Reprod Genet. 2001 May;18(5):245-9.

21. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Clinical Green Top Guidelines. Tocolytic drugs for women in preterm labour. October 2002

22. Sorenson D.S. Uncertainty in pregnancy. NACOG's Clin In Perinat Wom Health Nurs 1990; 1: 289-96
23. Tsatsaris V, Papasonis D, Goffinet F, et al. Tocolysis with nifedipine or beta adrenergic agonists : A meta-analysis. Obstet Gynecol 2001; 97:840.
24. Tsatsaris V, Carbonne B, Cabrol D. Atosiban for preterm labour. Drugs. 2004;64(4):375-82
25. Valenzuela GJ, Craiq J, Bernhardt MD, Holland ML. Placental passage of the oxytocin antagonist atosiban. Am J Obstet Gynecol 1995 Apr;172(4 Pt 1):1304-6
26. Worldwide Atosiban versus Beta-Agonists Study Group. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrennergic agonists in the treatment of preterm labour. Br J Obstet Gynecol 2001;108:133.

### Bibliografia III linea di ricerca

1.Alcazar JL, Jurado M. Transvaginal color doppler for predicting pathological response to preoperative chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma: a preliminary study. *Ultrasound Med Biol* .1999; 25:1041-1045.

2.Alcazar JL, Castillo G, Jurado M, Lopez-Garcia G. Intratumoral blood flow in cervical cancer as assessed by transvaginal color Doppler ultrasonography: Correlation with tumor characteristics. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 510–514.

3.Carter JR. Cervical tumor characterization by transvaginal color flow Doppler ultrasound. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9: 279–284.

4.Cheng WF, Lee CN, Chu JS, Chen CA, Chen TM, Shau WY, Hsieh CY, Hsieh FJ. Vascularity index as a novel parameter for the in vivo assessment of angiogenesis in patients with cervical carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 651–657.

5.Cheng WF, Wei LH, Su YN, Cheng SP, Chu JS, Lee CN. The possible role of color flow Doppler in planning treatment in early invasive carcinoma of the cervix. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 160: 1137–1142.

6.Cobby M, Browning J, Jones A, Whipp E, Goddard P. Magnetic resonance imaging, computed tomography and endosonography in the local staging of carcinoma of the cervix.*Br J Radiol*. 1990;63:673–679

7.Folkman J. Anti-angiogenesis: New concept for therapy of solid tumors.  
Ann Surg1972; 175:409-416.

8.Kerimoğlu Ü., D. Akata, T.Hazırolan, F.B. Ergen, F. Köse, E. Özyar, L.  
I. Atahan, O. Akhan

Evaluation of radiotherapy response of cervical carcinoma with gray scale  
and color Doppler

ultrasonography: resistive index correlation with magnetic resonance  
findings

Diagn Interv Radiol 2006; 12:155-160

9.Hsieh CY, Wu CC, Chen TM, Chen CA, Chen CL, Wang JF,Chang CF,  
Hsieh FJ. Clinical significance of intratumoral blood flow in cervical  
carcinoma assessed by color Doppler ultrasound.

Cancer 1995; 75: 2518–2522.

10.Hsu K F., Su M-J, Huang S C, Cheng Y M, Kang C Y, Shen M  
R,Chang F M, Chou C Y

Three-dimensional power Doppler imaging of early-stage cervical cancer

Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 24: 664–671

11.Huang WC, Yang JM, Yang YC, Yang SH. Ultrasonographic  
characteristics and cystoscopic correlates of bladder wall invasion by  
endophytic cervical cancer. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006  
Jun;27(6):680-86



12.Suren A, Osmers R, Kuhn W. 3D color power angioTM imaging:a new method to assess intracervical vascularization in benign and pathological conditions. Ultrasound Obstet Gynecol 1998;11: 133–137.

13.Tepper R, Zalel Y, Altaras M, Ben-Baruch G, Beyth Y. Transvaginal color Doppler ultrasound in the assessment of invasive cervical carcinoma. Gynecol Oncol 1996; 60: 26–29.

14.Testa AC, Ferrandina G, Distefano M, et al. Color Doppler velocimetry and three-dimensional color power angiography of cervical carcinoma. Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 24:445-452

15.Testa AC, Mansueto D, Lorusso D, Fruscella E, Basso D, Scambia G, Ferrandina G.

Angio power three-dimensional quantitative analysis in gynecologic solid tumors: feasibility and reproducibility. J Ultrasound Med 2004; 23: 821–828.